



DRESDEN INTERNATIONAL UNIVERSITY

STUDIENGANG PRÄVENTIONSMEDIZIN

Termin 04.09.2009

Master Thesis

Präventionsmedizin

**Untersuchungen zur Altersassoziierten
Innenohrschwerhörigkeit**

**Examination about Age Related Hearing
Impairment**

Master Thesis Präventionsmedizin in 2 Teilen

Teil 1 Theorie

Vorgelegt von: Dr.med. Hans-H. Lauterbach Matrikel Nr.1610/07-29
Facharzt für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

Erstprüfer: Prof. Dr. med. Alfred S. Wolf
Leiter des Studiengangs Präventionsmedizin,
Dresden International University

Zweitprüfer: Prof. Dr. rer.nat. Christian Schneeberger

Berlin, 15.09.2009

Master Thesis Präventionsmedizin

Untersuchungen zur Altersassozierten Innenohrschwerhörigkeit

Examination about Age Related Hearing Impairment

Master Thesis Präventionsmedizin in 2 Teilen
Untersuchungen an 202 Patienten

Eidesstattliche Erklärung / Antrag auf publikatorische Nutzung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne Benutzung anderer als den angegebenen Hilfsmittel angefertigt sowie die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken als solch kenntlich gemacht habe.

Die Arbeit wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner anderen Hoch- oder Fachschule vorgelegt und auch noch nicht veröffentlicht.

Die Weiterreichung zur Nutzung an Dritte bedarf der Zustimmung des betreuenden Hochschullehrers bzw. der Prüfungskommission.

Hiermit beantrage ich die Genehmigung zur publizistischen Verwertung der vorliegenden Arbeit oder Auszüge hieraus.

Ich bin mir bewusst, dass eine unwahre Erklärung rechtliche Folgen haben wird.

Berlin, den 15.09.2009

Dr. Hans – H. Lauterbach

Meiner Frau Dalia,
unseren Kindern Joel und Larissa

Inhaltsverzeichnis

1. Teil Theorie		
	Eidesstattliche Erklärung/Antrag auf publikatorische Nutzung.....	I
	Inhaltsverzeichnis.....	II
1	Einleitung.....	1
1.1	Problem „Schwerhörigkeit“	1
1.2	Prävalenz und ökonomische Lasten.....	4
1.3	Zur Begriffsbestimmung der „Altersschwerhörigkeit“	5
2	Theorie der Hörens und seiner Störungen.....	7
2.1	Physiologie des Hörens.....	7
2.2	Neuronale Verarbeitung.....	12
2.3	Anatomisch-funktionelle Klassifikation der Innenohrschwerhörigkeit.....	13
2.4	Pathophysiologie der chronischen Innenohrschwerhörigkeit.....	15
2.4.1	Innenohrschwerhörigkeit Typ I (Motor IOS).....	16
2.4.2	Innenohrschwerhörigkeit Typ II (Transduktions-IOS).....	17
2.4.3	Innenohrschwerhörigkeit Typ III (Transformations-IOS).....	18
2.4.4	Innenohrschwerhörigkeit Typ IV (extrasensorische IOS).....	18
3	Die Durchblutung der Cochlea.....	19
3.1	Durchblutungsstörungen der Cochlea.....	18
3.2	Die Ischämie-Resistenz der Cochlea.....	21
4	Weitere Diskussionen.....	23
4.1	Der Konsens innerhalb der HNO-Heilkunde vom 2.5.1999.....	23
4.2	Oxidativer und nitrosativer Stress.....	24
4.3	Hyperhomocysteinämie und Methylentetrahydrofolat-Reduktase	29
4.4.1	Der MTHFR-Polymorphismus.....	29
4.4.2	Pathophysiologische Wirkung der Homocysteinämie.....	31
4.4.3	Bedeutung des MTHFR-Polymorphismus C677T.....	32
4.5	Weitere Risikofaktoren.....	33
4.5.1	Fehl- und Überernährung.....	33
4.5.2	Das Metabolische Syndrom (MS).....	33
4.5.3	Die Bedeutung des Glucosestoffwechsels.....	35
4.5.4	Die Bedeutung der essentiellen Hypertonie.....	37
4.5.5	Die Bedeutung der Fettstoffwechselstörungen.....	39
5	Die Molekularbiologie des Innenohrs.....	44
5.1	Ionenfluss im Corti-Organ.....	44
5.2	Molekulare Strukturen der Haarsinneszellen.....	49
5.3	Hormonelle-, neuronale- und pH Feinsteuerungen.....	50
5.4	Die Nichtsyndromalen Hörstörungen (NSHL).....	52
5.5	Mitochondriale Funktionsstörungen.....	55
5.6	Das Grainyhead-like protein 2 homolog.....	56
6	Epigenetik.....	57

2. Teil Praxis-Fallstudie

Untersuchungen an 202 Patienten

	Inhaltsverzeichnis.....	III
7	Praxis-Fallstudie.....	59
7.1	Problemstellung.....	59
7.2	Material und Methode.....	60
7.2.1	Patientenauswahl.....	60
7.2.2	Untersuchungsmethodik.....	62
7.2.3	Erstellung eines standardisierten Laborprogramms.....	63
8	Ergebnisse.....	65
8.1	Anzahl, Geschlechts-, Alters- und BMI-Verteilung der Studienteilnehmer....	65
8.2	Die Ergebnisse bei Männern und Frauen.....	69
8.2.1	Klassifizierung der audiometrischen Ergebnisse	69
8.2.2	Gruppe der subjektiven Hörstörungen.....	69
8.2.2.a	Männliche Teilnehmer.....	69
8.2.2.b	Weibliche Teilnehmer.....	73
8.2.3	Gruppe der objektiven Hörstörungen.....	77
8.2.2.a	Männliche Teilnehmer.....	77
8.2.2.b	Weibliche Teilnehmer.....	90
9	Diskussion	105
10	Ergebnisse erster sekundärpräventiver Maßnahmen	112
11	Zusammenfassung	121
12	Danksagung	124
13	Literatur	126

1 Einleitung

1.1 Problem „Schwerhörigkeit“

Geht man der Frage nach, welches die *häufigsten sensorischen Defizite* des Menschen sind, ist man möglicherweise von der Tatsache überrascht, dass es sich hierbei um die Hörstörungen handelt. Die psychosoziale Bedeutung des Gehörs hat niemand treffender als Immanuel Kant (1724-1804) mit einem Satz beschrieben: „Nicht sehen können, isoliert von den Objekten; nicht hören können, von den Menschen“. Allerdings kommen dem Gehör unter naturwissenschaftlichen Aspekten weitere Bedeutungen zu, die Richtberg insgesamt als Alarmierungs-, Orientierungs-, Kommunikations- und Sozial-emotionale Funktion bezeichnet (Abbildung 1).

Alarmierungs- funktion	Orientierungs- funktion
Kommunikations- funktion	Sozial-emotionale Funktion

Abbildung 1 Funktionen des Hörens nach W.Richtberg (1980)

Mit der weltweiten Zunahme der Prävalenz der Schwerhörigkeit, werden die Industrienationen vor erhebliche sozioökonomische Herausforderungen (s. Kapitel 1.2 Prävalenz und ökonomische Lasten) gestellt. Der prognostizierte Anstieg der Demenzerkrankungen wird zusätzlich die ökonomischen Lasten verschärfen. In der AcouDem-Studie¹ wurde der Zusammenhang zwischen Schwerhörigkeit im Alter und Alzheimer Demenz (AD) nachgewiesen. Damit erhält die Schwerhörigkeit im Alter bzw. die altersbezogene Innenohrschwerhörigkeit (aIOS) - zur Definition der aIOS (s. Kapitel 5.6 Das Grainyhead-like protein 2 homolog) eine weitere Dimension. Die molekularbiologische Grundlagenforschung zur Physiologie des Innenohrs brachte für das Verständnis der aIOS einen enormen Kenntniszuwachs und veränderte das pathophysiologische Verständnis von Grund auf (s. Kapitel 2.1 Theorie des Hörens und seiner Störungen).

1) AcouDem-Studie der Studiengruppe Alzheimer und Presbyakusis (GRAP = Groupe de Recherche Alzheimer Presbyacousie)

In den Industrieländern wird der Prävention der Innenohrschwerhörigkeit ein hoher Stellenwert eingeräumt, soweit es die Arbeitswelt und den Schutz vor arbeitsbedingten Lärmschäden betrifft. In der Bundesrepublik Deutschland haben die Berufsgenossenschaften (BG) mit dem Grundsatz 20 ein erfolgreich funktionierendes System der Erfassung und Kontrolle der noch ca. 4,5 Millionen Beschäftigten mit relevanten Lärmexpositionen geschaffen.²

Es besteht Konsens, dass ein kontinuierlicher Maschinenlärm am Arbeitsplatz von mehr als 85 dB(A), aber auch diskontinuierliche hohe Schalldruckspitzen, wie sie durch Explosionen, durch Schusswaffen oder beim Hämmern von Metallen erzeugt werden, als Ursache der Lärmschwerhörigkeit gelten bzw. Knalltraumata auslösen, die zu persistierenden Innenohrschäden führen können. Es wird daher auf die Industrie eingewirkt, vermehrt Augenmerk auf die Lärmdämmung von Maschinen, Fahrzeugen, Geräten und Artikeln der Unterhaltungsindustrie zu nehmen, um die 85 dB(A)-Schwelle möglichst nicht zu übersteigen. In Betrieben mit sogenannten Lärmarbeitsplätzen ist das Tragen eines individuellen Lärmschutzes angezeigt. Die Erfolge³ der jahrzehntelangen Maßnahmen zur Senkung der lärmbedingten Berufskrankheit (BK) „Lärmschwerhörigkeit“ sind in Abbildung 2 dargestellt.

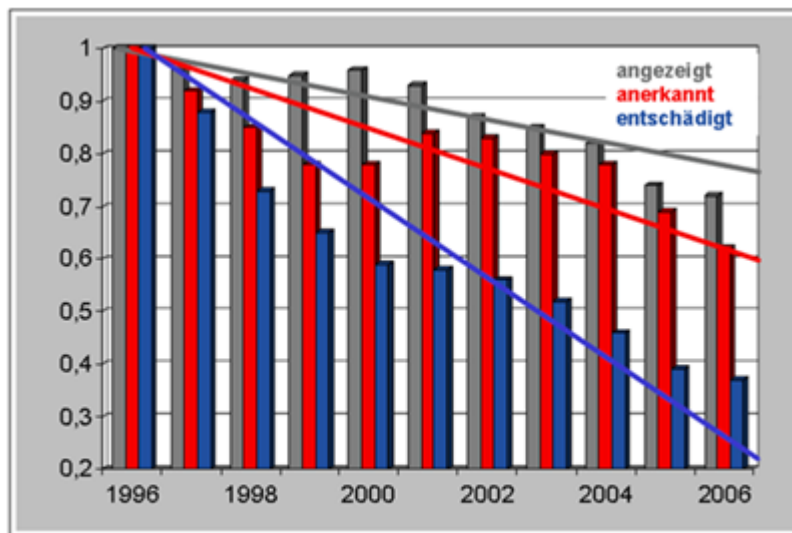


Abbildung 2 „Lärmschwerhörigkeit“, Entwicklung 1996-2006. Dargestellt sind die auf das Jahr 1996 (= 1) normierten Werte für BK-Anerkennungen und BK-Renten im Bereich der gewerblichen Wirtschaft

- 2) Berufsgenossenschaftlicher Grundsatz 20 „Lärm“. G 20 Lärm.
www.dguv.de/bgag/de/publikationen/g20/_dokumente/D-Kapitel-2.pdf / Abfrage: 09.05.2009
- 3) Tagungsbericht VII. Potsdamer BK-Tage. 83. Anpassungen des Grundsatzes G 20 „Lärm“ an die Lärm- und Vibrations-Arbeitsschutzverordnung. Klaus .potsdamer-bk-tage.de/inhlt/tagungsband/VII_PBKT_2008/Ponto.pdf
 Abfrage: 10.05.2009

Bei den unbestrittenen Erfolgen der seit Jahrzehnten etablierten Lärmschutzstrategien, muss es daher erstaunen, dass in der Liste der DALY in high income countries (DALY = disability-adjusted life years bzw. disease-adjusted life years) der Hörverlust mit Beginn im Erwachsenenalter mit 4,1% (Mathers, CD, Loncar, D., 2006) angegeben wird. Der Innenohrschwerhörigkeit kommt damit eine Bedeutung zu, wie sie bislang nur durch die Zahlen für die Ischämische Herzerkrankungen (5,9%), die Demenz (5,8%), den Diabetes mellitus und die Cerebralen Erkrankungen (je 5,5%) bekannt ist. Sie reiht sich damit in die großen Volkskrankheiten ein.⁴

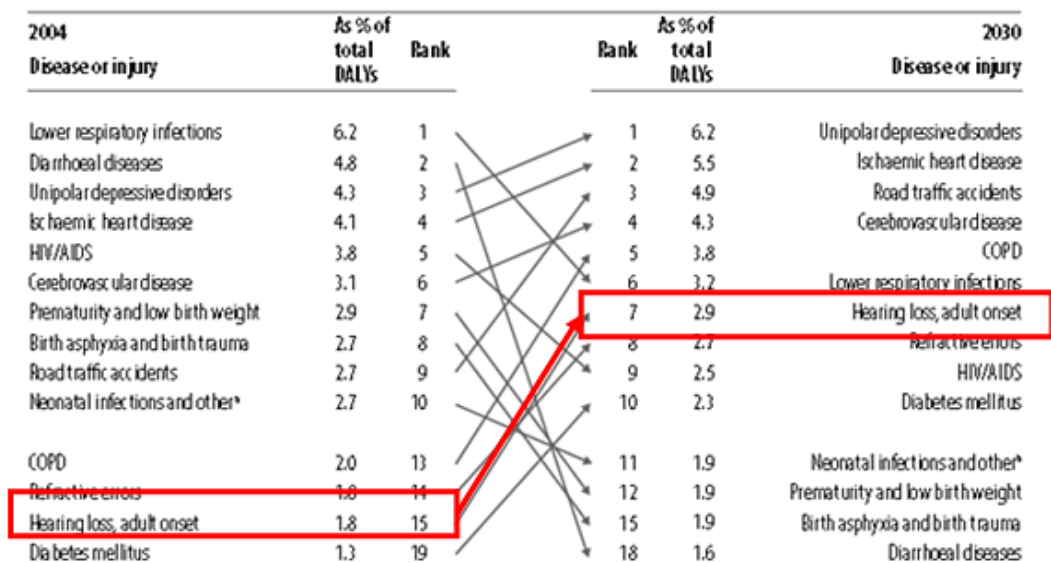


Abbildung 3 Entwicklung der Global Burden of Disease zwischen 2004 bis 2030

Der Anstieg der Prävalenz von Innenohrschwerhörigkeiten ist scheinbar nicht aufzuhalten. Es drängt sich somit die Frage auf, welche weiteren Ursachen außer dem Lärm einem derartigen Ansteigen der IOS im Erwachsenenalter zugrunde liegen mögen. Sucht man in den einschlägigen Lehrbüchern der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde nach sonstigen nichtlärmbedingten Ursachen, so findet man ausführliche Abhandlungen dazu. Es fällt jedoch auf, dass ein Bezug der sich seit Jahren etablierenden Volkskrankheit Innenohrschwerhörigkeit zu den übrigen sich zunehmend ausbreitenden Volkskrankheiten, insbesondere denen, die unter dem Begriff des Metabolischen Syndroms subsumiert sind, mit Ausnahme

4) The Global Burden of Disease, update 2004
http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf Abfrage: 10.05.2009

weniger Hinweisen zu finden ist. So weist Illberg (1980) z.B. auf die Ototoxizität der diabetischen Stoffwechsellage und einiger Antidiabetika hin. Auch Michel und Klemm weisen bereits 1997 auf die Gefäßrisikofaktoren, wie Nikotinabusus, Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperurikämie und Adipositas als Ergebnis verschiedener epidemiologischer Studien hin, die zu einem erhöhten Auftreten von Hochtonstörungen führten. Böhme (1998) erwähnt neben der multifaktoriellen Bedingtheit morphologischer, ototoxischer, mikro-traumatischer (Lärm), mikrozirkulatorischer und/oder immunologischer Ursachen, zusätzlich arteriosklerotische Gefäß-erkrankungen, die eng verknüpft sind mit Risikofaktoren, die auch zur Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen führen (Hypertonie, Hyperlipidämie, Rauchen, Diabetes). Genau aber diese Möglichkeit, zwischen der Zunahme metabolischer Erkrankungen, wie Adipositas, Störungen des Fett- und Zuckerstoffwechsels, Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems und der deutlichen Zunahme von Innenohrschwerhörigkeiten im Erwachsenenalter einen klinischen Zusammenhang nachzuweisen, erscheint eine interessante Fragestellung von praktischer und wirtschaftlicher Bedeutung. Ist ein solcher Zusammenhang evident, ergäbe sich die Frage nach möglichen Ansatzpunkten für eine in der HNO-ärztlichen Praxis bis heute nicht existierenden Prävention altersassoziierender Innenohrsymptome, wie Tinnitus, Schwindel und Schwerhörigkeit.

1.2 Prävalenz und ökonomische Lasten

Die Prävalenz von Hörbehinderungen aller erwachsenen Europäer liegt nach Angaben der wissenschaftlichen Studie "Evaluation der sozialen und ökonomischen Kosten von Hörbehinderungen" bei 16%.⁵ Das sind deutlich mehr als die 10%, von denen man bisher ausgegangen ist und entspricht in Europa ca. 120 Millionen Erwachsenen⁶ im Alter von 18 bis 80 Jahren mit einer *Hörminderung von mehr als 25 dB*, ein Wert, der von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als hörgeschädigt definiert wird.

5) Kosten - Schwerhörigkeit - Hörverlust: Hear-it; Internationalen wissenschaftlichen Bericht "Evaluation der sozialen und ökonomischen Kosten von Hörbehinderungen" <http://www.german.hear-it.org/page.dsp?area=138>

6) The Global Burden of Disease, update 2004

http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf Abfrage: 10.05.2009

In den Entwicklungsländern wird die Belastung durch Hörverlust auf das Doppelte der Industrienationen geschätzt, wahrscheinlich durch die große Anzahl von unbehandelten Ohrinfektionen (CONEN, D et al.).

	World	Africa	The Americas	Eastern Mediterranean	Europe	South-East Asia	Western Pacific
Alzheimer and other dementias	24.2	0.6	5.0	0.6	7.6	2.8	7.4
Parkinson disease	5.2	0.2	1.2	0.2	2.0	0.7	1.0
Migraine ^a	324.1	12.6	59.7	16.2	77.3	70.3	87.5
Low vision ^b	272.4	22.2	26.6	18.7	27.9	82.3	94.3
Blindness ^c	42.7	7.6	2.9	4.1	2.3	15.7	10.1
Hearing loss:							
– moderate or greater ^d	275.7	37.6	31.0	19.5	44.5	89.8	52.9
– mild ^e	360.8	18.6	45.7	25.2	75.8	88.5	106.3

^d Hearing loss threshold in the better ear of 41 decibels or greater (measured average for 0.5, 1, 2, 4 kHz).

^e Hearing loss threshold in the better ear of 26–40 decibels (measured average for 0.5, 1, 2, 4 kHz).

Abbildung 4 Prevalence (millions) of selected conditions by WHO region, 2004

Der volkswirtschaftliche Kostenfaktor ist beträchtlich. Unbehandelte Schwerhörigkeit kostet Europa 213 Milliarden Euro im Jahr. Das entspricht jährlich rund 473 Euros für jeden erwachsenen Europäer. Danach kostet leichte Schwerhörigkeit die Gesellschaft pro Person jährlich 2.200 Euros, mittelschwere Schwerhörigkeit jährlich 6.600 Euro pro Person, während schwere oder sehr stark ausgeprägte Schwerhörigkeit jährlich 11.000 Euro pro Person kostet. Die Zahlen schließen keine Einnahmeverluste und Steuereinbußen durch Arbeitslosigkeit oder Frührente aufgrund von Schwerhörigkeit mit ein und lassen sich allein für Deutschland auf 30.200.000.000 € hochrechnen (siehe ⁵⁾ Seite 4). Mit einer geschätzten Prävalenz von 0,8 bis 2,3 % (Welzl-Müller K. 1998) ist die Hörstörung die häufigste angeborene Erkrankung. Eine gesetzliche Verankerung der Präventionsuntersuchung bei Hörbehinderung von Neugeborenen gibt es in der Bundesrepublik seit dem 01.01.2009.

1.3. Begriffsbestimmung “Age Related Hearing Impairment (ARHI)”

Mit fortschreitendem Alter kann sich das Hören infolge degenerativer Prozesse der Sinneshaarzellen im Corti-Organ und weniger der neuronalen Strukturen allmählich verschlechtern. Diese physiologische

Alterung des Hörorgans zeigt einen deutlichen Anstieg im 50. Lebensjahr, erfasst dann allein 25% der Bevölkerung und wird als Altersschwerhörigkeit (Presbyakusis) klassifiziert – eine Diagnose, die weder Ausprägung noch Genese differenziert (Hesse G., Laubert A 2005). Nach Boenninghaus und Lenarz (2007) können lebenslange exogene und endogene Einwirkungen einen Einfluss auf die Entwicklung bzw. Ausprägung von Altersschwerhörigkeit haben. Allerdings wird diese Bezeichnung heute zunehmend als diskriminierend empfunden und in der deutschsprachigen Literatur durch den Begriff der „Schwerhörigkeit im Alter“ ersetzt. Im angloamerikanischen Sprachraum wird eher der Begriff „Age Related Hearing Impairment (ARHI)“ synonym mit „Presbykusi“, in der Bedeutung einer altersassoziierte Innenohrschwerhörigkeit verwendet.

In unseren Untersuchungen fanden wir allerdings keine Person, auf die eine „absolute“ physiologische Altersschwerhörigkeit zuträfe, d.h. ein allmählich auch zunehmender beidseitiger Hörverlust infolge degenerativer Prozesse der Sinneshaarzellen im Corti-Organ ohne dass gleichzeitig der Nachweis verschiedener Stoffwechselerkrankungen gelang. Allerdings fanden wir mehrere Personen mit Innenohrschwerhörigkeit bereits vor der 50er Altersmarke, die keine nachweisbaren Störungen ihrer Stoffwechselparameter hatten. Nach heutigem Wissen müssen in diesen Fällen genetische Ursachen vermutet werden, wie wir sie im Kapitel 5 „Molekularbiologie des Innenohrs“ beschrieben haben, deren Nachweis in der Praxis erst dann möglich sein wird, wenn wir kostengünstige prädiktive Genanalysen zur Verfügung haben

2 Theorie des Hörens und seiner Störungen

2.1 Die Physiologie des Hörens

Zunächst passiert der Schall⁷ den äußeren Gehörgang, um vom Mittelohrapparat, bestehend aus der ca. 55 mm² großen Trommelfellmembran und den Gehörknöchelchen, via Hammer (Incus) und Amboss (Maleolus) auf die ca. 3,2 mm² große Fußplatte des Steigbügels (Stapes) bis zum membranösen ovalen Fenster und weiter auf die Perilymphe der Cochlea übertragen zu werden. Die unterschiedlichen Größenverhältnisse von Trommelfell:Steigbügelfußplatte=17:1 wirken bereits als Verstärkungsfaktor der mechanische Schallfortleitung um eben diese Größenordnung. Hinzu kommt eine Hebelwirkung des Hammer-Amboßgelenks von 1:3, so dass ein Gesamtverstärkungsgrad von ca. 1:22 zustande kommt, was einer Anhebung der Hörschwellen von etwa 26 dB⁸ entspricht. Die Schallübertragung durch das ovale Fenster versetzt die cochleären Membranen (Basilar-, Reissner- und Tektorialmembran) durch Wanderwellen in Schwingungen. Die Welle läuft dabei innerhalb der Cochlea von deren Basis zur Spitze und zeigt frequenzabhängig an einer definierten Stelle (Tonotopie) eine maximale Amplitude (Abbildung 5).

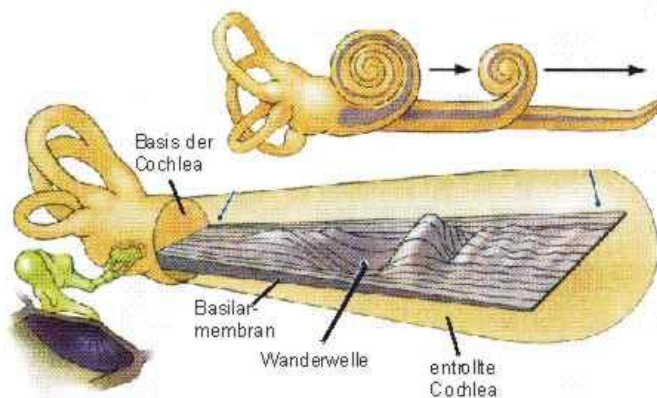


Abbildung 5a Darstellung einer Wanderwelle entlang der entrollten Basilarmembran der Cochlea

7) Schall sind Kompressionswellen in einem Medium, die sich longitudinal ausbreiten und deren Geschwindigkeit proportional zur Dichte des Mediums ist. Natürliche Klänge sind darstellbar als Überlagerung von vielen harmonischen Wellen mit unterschiedlicher Frequenz.

8) Der **Schall(druck)pegel L** ist eine objektiv messbare Größe, die in **Dezibel (dB)** angegeben wird. Der hörbare Bereich umfaßt die Schalldruckpegel von 10-5 bis 102 Pa; dies entspricht auf der Dezibel-Skala 0 bis 130 dB.

– Die Schallwahrnehmung hängt nicht nur vom Schalldruck, sondern auch von der Tonhöhe, d.h. von der

Schwingungsfrequenz der Schallwellen ab. Wahrnehmbar sind Frequenzen von 16 bis 20 000 Hz.

– Die Hörempfindlichkeit geht nicht in allen Frequenzbereichen mit dem physikalisch messbaren Schallpegel parallel. Um eine hörgerechte Schallmessung zu erreichen, wird das physikalische Meßergebnis korrigiert, meistens nach der Bewertungskurve A.

Der **A-bewertete Schallpegel L(A)** mit der **Maßeinheit dB(A)** stellt eine ausreichende Annäherung an die menschliche Lautstärkeempfindung dar. Eine Zu- bzw. Abnahme um 10 dB(A) wird als Verdoppelung bzw. Halbierung der Lautstärke wahrgenommen.

Die Amplitude der Oberflächenwelle liegt im Nanometerbereich. Die Tonotopie entsteht vor allem durch die Beschaffenheit der Basilarmembran, die in Nähe der Schneckenbasis relativ dick und steif ist und Resonanz bei hohen Frequenzen zeigt. Mit zunehmender Entfernung vom ovalen Fenster nimmt die Steifigkeit der Membran ab, so dass die Einhüllenden dieser Wanderwellen an einer bestimmten Stelle der Membran ein Maximum annehmen und zur Spitze hin je nach Frequenz unterschiedlich schnell weggedämpft werden. Die Basilarmembran ist quasi für den gesamten Frequenzbereich "eingestimmt", so dass die hohen Töne im Bereich der Schneckenbasis (beginnt am ovalen Fenster) und je tiefer die Töne werden, desto weiter Richtung Schneckenspitze Resonanz finden. Töne einer bestimmten Frequenz bringen nur einen eng begrenzten Abschnitt der Basilarmembran zum Schwingen. Die Frequenzinformation wird hier in eine Ortsinformation umgewandelt. Die Position einer stimulierten Haarzelle in der Cochlea enthält daher die Information über die Schallfrequenz. Jede Frequenz zwischen 200 und 20000 Hz hat eine charakteristische x-Koordinate, bei der auf der Membran maximale Resonanz auftritt (Frequenzmapping). Klänge werden in ihre spektralen Anteile zerlegt und können, daher an verschiedenen Orten der Cochlea, gleichzeitig wahrgenommen werden. Die Basilarmembran trägt entlang der Cochlea das Corti-Organ. Die Tektorialmembran berührt die Stereozilien der äußeren, nicht aber der inneren Haarzellen (Abbildung 5b). Die drei

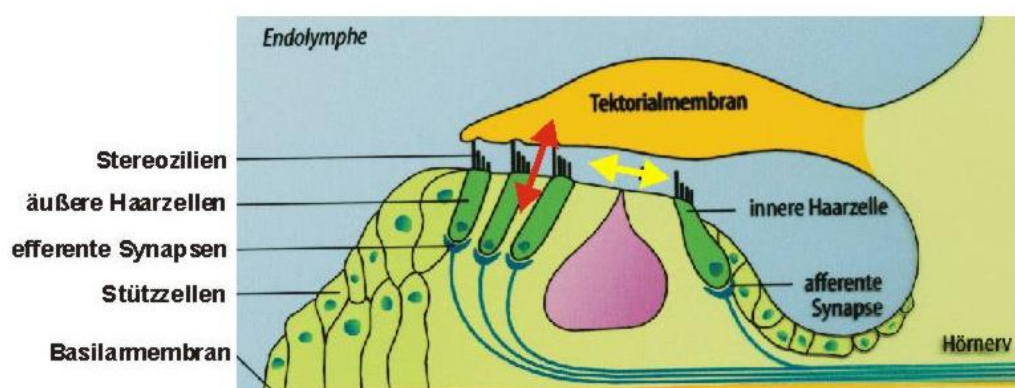


Abbildung 5b Schematische Darstellung der Funktion des Corti-Organes.

äußeren Reihen von Haarzellen hat keine sensorische Funktion sondern dient dazu, das Schallsignal so weit zu verstärken (oder zu dämpfen), dass die inneren Haarzellen stimuliert werden. Die Schwingung der Basilarmembran verursacht Scherkräfte zwischen Tektorialmembran und

äußeren Haarzellen (OHC). Die entscheidende Struktur für die Reizaufnahme der Haarzellen bilden die Stereozilien (Villi), deren Spitzen untereinander durch die Tip-Links Proteine verbunden sind. Diese Verbindungen setzen jeweils bei einer von zwei Stereozilien an einem Ionenkanal an. Durch Anspannung (Dehnung) bzw. Entspannung (Stauchung) kommt es zu einem Öffnen bzw. Verschließen dieser Ionenkanäle. Öffnet sich der Kanal, erfolgt ein K^+ -Ioneneinstrom, wodurch die Haarzelle depolarisiert wird. Fehlt diese auslenkende Kraft, z.B. im Ruhezustand, sind die Kanäle nur teilweise geöffnet und die Zellen sind mittelmäßig erregt. Bei einer Auslenkung der Zilien in Gegenrichtung schließen sich die Ionenkanäle (Abbildung 5c). Bewegungen in einer

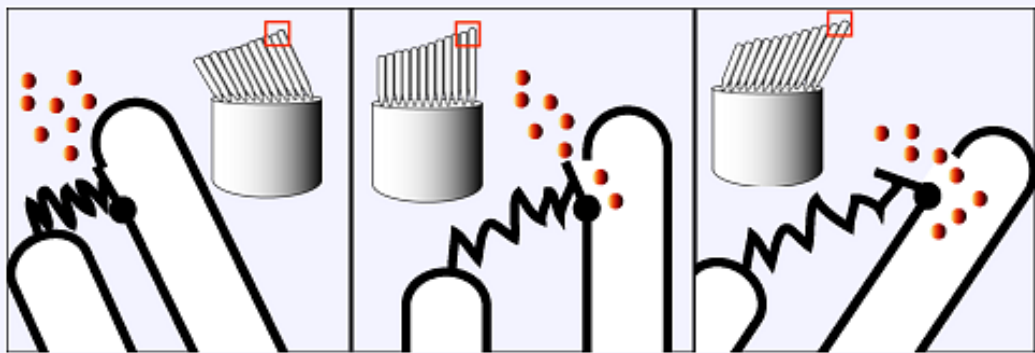


Abbildung 5c Schematische Darstellung der Funktion einer Haarzelle.
Links: Hemmung, Mitte: ohne Reizung, Rechts: Erregung.

anderen Achsrichtung als es der Zilienanordnung entspricht, führen zu keiner Beeinflussung des Kanalöffnungsgrades und beeinflussen den Erregungszustand der Zellen daher nicht. Da ein periodisches Signal zugrunde liegt, hat die entstehende Spannung eine Gleich- und eine Wechselspannungskomponente. Je größer die Dehnung der tip links ist, desto mehr K^+ -Kanäle werden geöffnet. Die einströmenden K^+ -Ionen führen zu Potentialänderungen der äußeren Haarzellen, die wiederum zu einer reizsynchrone Längenänderung der OHC führt. Dadurch schaukelt sich die Intensität des Signals um das ca. 1000-fache der ursprünglichen Signalintensität auf. Die Fähigkeit der äußeren Haarzellen, ihre Länge unter der Kontrolle des Membranpotentials zu verändern, beruht auf einem besonderen Protein, dem Prestin, von dem angenommen wird, dass es spannungsabhängige Konformationsänderungen ausführt. Da Prestin in großen Mengen in der Plasmamembran vorliegt, kann es die

Zelle auseinanderdrücken oder zusammenziehen, je nach Konformation. Diese spannungsgesteuerte Längenänderung ist sehr schnell. Sie kann sich bis zu 20.000-mal pro Sekunde vollziehen (Töne mit Frequenzen über 20 kHz können wir nicht hören). Die durch die Kontraktionen initiierte Öffnung der Ionenkanäle in der Stereozilienmembran, bewirkt den Kationeneinstrom gemäß dem Konzentrationsgradienten und hat dadurch eine Verringerung des Membranpotentials zur Folge. Die dabei auftretenden Schwingungen können bis in den kHz-Bereich gehen und die Einwirkung auf die inneren Sinneszellen verstärken. Afferente Nervenendigungen werden durch den Glutamattransmitter (Klinke, 1987) zu Aktionspotentialen angeregt, die über die zentrale Hörbahn den auditorischen Kortex im Temporallappen erreichen. Bei ausreichend starker Depolarisation entsteht durch Ca^{++} -Einstrom in den Zellkörper ein Aktionspotential (Abbildung 5d). Zum Ende des Vorgangs werden die

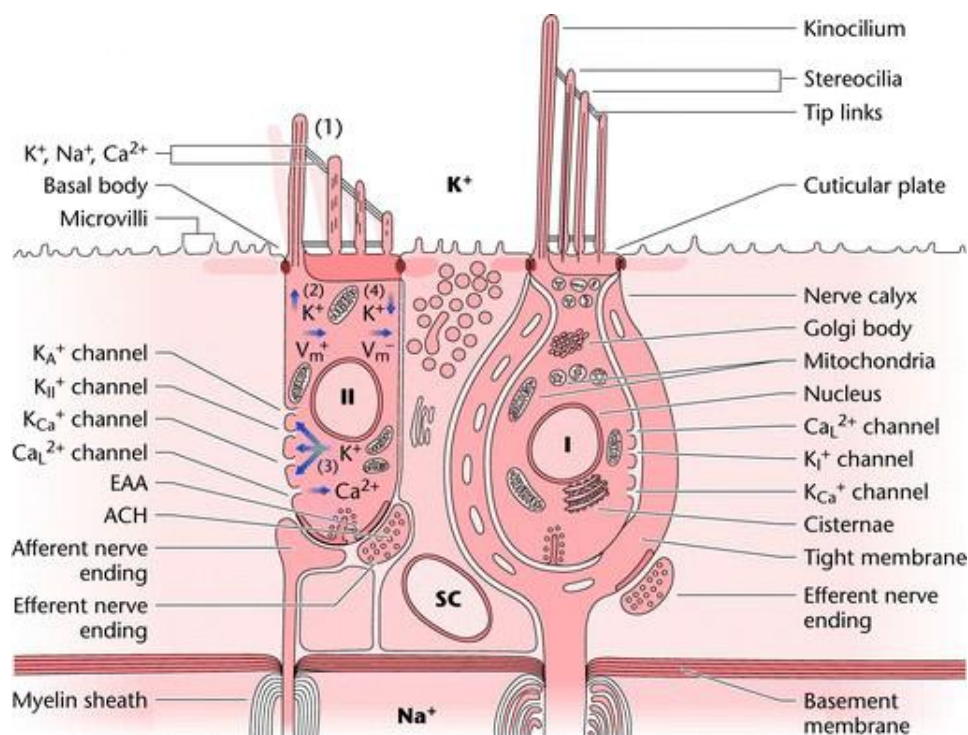


Abbildung 5d Depolarisation einer äußeren Haarzelle (II) mit K^{+} -Ausstrom und Ca^{++} -Einstrom; innere Haarzelle rechts (I),

Haarzellen durch Rücklenkung der Zilien und einen Kaliumausstrom durch laterale geöffnete Ionenkanäle re- und hyperpolarisiert. Die durch Depolarisation verursacht aktive Haarzellkontraktion bewirkt eine *Verstärkung* und *Verschärfung* der Wanderwelle am frequenzspezifischen Ort (Kim, 1986; Zenner, 1986a; Zenner, 1986b) und erzielt somit eine

Erhöhung der Frequenzselektivität. Das veränderte Schallsignal wird, wie bereits erwähnt, von den äußeren Haarzellen zu den inneren Haarzellen transferiert. Einzig durch diese Verstärkung werden leise bis mittlere Töne hörbar. Die äußeren Haarzellen wirken so als Signalverstärker. Eine weitere Folge der kontraktilen Aktinfilamente (Protein Prestin) der äußeren Haarzellen (OHC), mit deren Hilfe sie die Wanderwelle aktiv auf der Basilarmembran und damit die Abscherung der Stereozilien der IHC in Hörschwellennähe verändert, ist neben einem *Verstärken niedriger Schallintensitäten* auch eine *Dämpfung der Auslenkung bei hohen Schallintensitäten*. Damit werden die *Empfindlichkeit* und der *Dynamikbereich* des Innenohrs wie durch einen aktiven Vorverstärker ganz erheblich gesteigert (Zenner 1986). Die funktionelle Zweiteilung wird im Innervationsmuster der Haarzellen widerspiegelt. Während die, das akustische Aktionspotenzial leitenden IHC 95% afferente Hörnervfasern besitzen, gehen von den dreimal so häufigen OHC nur ca. 5% aus. Ein umgekehrtes Innervationsmuster lässt sich bei den efferenten Fasern mit Ursprung im Hirnstamm feststellen, die ein Feedback durch verschiedene Zentren des Gehirns ermöglichen, überwiegend zu den OHC und nur in geringer Anzahl zu den IHC ziehen (Spoendlin 1985).

Die Endolymphe ist die extrazelluläre Flüssigkeit, die die sensorischen Haarzellen apikal umspült und eine maßgebliche Rolle für das Hören spielt. Die Potenzialdifferenz zwischen inneren (IHC) und äußeren Haarzellen (OHC) im Endolymphraum entsteht dadurch, dass im Endolymphraum ein Bestandpotential von ca. +80 mV gegenüber dem allgemeinen Extrazellularraum herrscht und die äußeren Haarzellen ein Ruhepotenzial von -40 mV, die inneren Haarzellen von -70 mV besitzen. Die K^+ -Ionenkonzentration in Endolymphe und in den Haarzellen ist einheitlich bei ca. 140 mmol/l, so dass das K^+ -Gleichgewichtspotential 0 mV beträgt (Silbernagl 1991). Daraus geht hervor, dass der mechano-elektrische Transduktionsprozeß im Endolymphraum zwischen äußeren bzw. inneren Haarzellen eine Potentialdifferenz von 150 mV bzw. 120 mV benötigt. Der Ionenfluss durch den Transduktionskanal der Stereozilien von Haarzellen wird durch die hohe Kaliumkonzentration in der Endolymphe getrieben. Die dazu benötigten Kalium-Ionen der

Endolymphe stammen nicht allein aus dem Blut der Stria Vascularis (Konishi et al. 1978; Wada et al. 1979), sondern überwiegend aus dem Ductus cochlearis (Kikuchi et al. 1995; Spicer and Schulte 1998). Bereits kleinere Veränderungen dieser Charakteristika führen zu einer Abnahme des Hörvermögens beziehungsweise zur irreversiblen Schädigung.

2.2 Neuronale Verarbeitung

Die afferente neuronale Verarbeitung kann aufgrund unterschiedlichster pathologischer Prozesse ebenfalls zu Einschränkung der Hörleistung führen. Sie soll allerdings aus Platzgründen nur kurze Erwähnung finden. Die afferente neuronale Verarbeitung (Abbildung 6) erfolgt über fünf Neuronen und mehrere Schaltstellen.

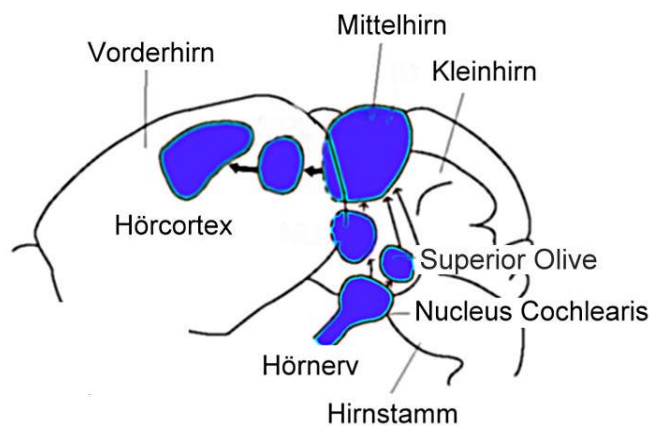


Abbildung 6 Schema der zentralen Leitung afferenter Axone vom Hörnerv bis zum Hörcortex

Die Zellkörper des **ersten Neurons** befinden sich im Spiralganglion der sog. Schneckenwindung, deren periphere Fasern von den inneren und äußeren Haarzellen kommen und in ihren Ausläufen zusammen den Hörnerv bilden. Das afferente Axon aller Hörzellen führen als erste Station in den ipsilateralen Nucleus cochlearis (NC) im verlängerten Mark. Dabei teilt sich jede Nervenfasern auf in den ventralen und den dorsalen Teil des NC. Beide Teile enthalten Zellgruppen, die frequenzspezifisch feuern.

Im Nucleus Cochlearis beginnt das **zweite Neuron**, das durch den Trapezkörper auf die Hirnstammgegensseite kreuzt und im oberen Olivenkern (Abbildung 7) endet. Damit werden erstmals in der Olive die Afferenzen beider Ohren verarbeitet. Wahrscheinlich findet hier die zentrale Schallortung statt, da man Zellen findet, die auf bestimmte

Laufzeitunterschiede abgestimmt sind, und andere, die auf Lautstärkedifferenzen reagieren. In der Olive beginnt das **dritte Neuron**,

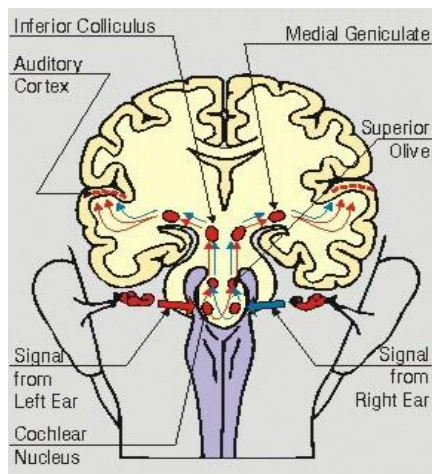


Abbildung 7 Zentrale Hörbahn beider Seiten

das zu den Kernen der seitlichen Schleifenbahn führt. Diese wirkt sozusagen als Verteiler (Weiche) für Afferenzen. Die seitlichen Schleifenbahnen fungieren zum einen als Reflexstationen, zum anderen werden hier die sensorischen Eindrücke der Hörkerne mit den räumlichen Eindrücken der oberen Olive ins Verhältnis gesetzt. Das **vierte Neuron** führt von den Kernen der seitlichen Schleifenbahn zu den Kernen des Thalamus. Vom Thalamus aus gehen Verbindungen zum Hypothalamus, zum limbischen System, in dem das emotionale Erleben verortet ist, sowie zur Hörrinde. Der Hypothalamus kontrolliert unter anderem die Hormonausschüttung, die vegetativen Reaktionen und das Gefühlsleben. Von den mittleren Kniehöckern ziehen die Axone des **fünften Neurons** in den Cortex an die Oberseite des Schläfenlappens, dem **primären Hörzentrum**. Das **sekundäre Hörzentrum** befindet sich an der Außenseite des Schläfenlappens. In ihm findet die Analyse komplexer Klänge statt und hier liegt auch das Kurzzeitgedächtnis beim Tonvergleich. Erst jetzt beginnt die eigentliche bewusste Hörverarbeitung, an der verschiedenste Teile des Gehirns u. a. das Langzeitgedächtnis, das Sprachzentrum usw. beteiligt sind.

2.3 Anatomisch-funktionelle Klassifikation der Innenohrschwerhörigkeit

Fassen wir das eben Gesagte als einen Signalpfad zusammen, dann ergeben sich nach Übertragung des Schallsignals aus dem Mittelohr drei

funktionell-anatomisch Hauptschritte im Innenohr. Das Schallsignal wird zunächst durch den Motor des Innenohrverstärkers der äußeren Haarzellen verstärkt, danach wird das verstärkte Signal durch mechanoelektrische Transduktion der inneren Haarzellen in ein elektrisches Signal verwandelt, um dann schließlich von den inneren Haarzellen auf die afferenten Hörnervfasern als sog. Transformation synaptisch übertragen zu werden und via afferenten Hörnervfasern das Innenohr zu verlassen. Dieser Signalpfad wird durch die extrasensorische gelagerte Stria vascularis z.B. über die ausreichende Durchblutung und Energiebereitstellung beeinflusst.

Die Klassifikation der Innenohrschwerhörigkeit folgt daher folgendem Schema (Abbildung 8). Die daraus abzuleitende Systematik bietet die

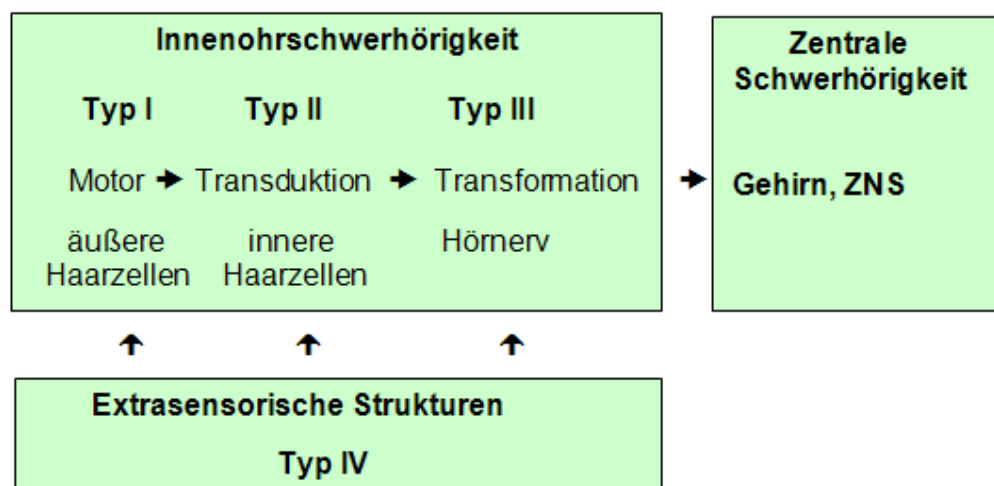


Abbildung 8 Klassifikation der Schwerhörigkeit (nach HP Zenner u. Zimmermann P, 2002)

Möglichkeit einer Klassifizierung aller bekannter Entstehungsmodelle des Symptoms chronischer Innenohrschwerhörigkeit (cIOS). Mischformen sind grundsätzlich möglich und nicht selten. Nach Zenner u. Zimmermann (2002) ist eine klinische Nutzung dieser Systematik dann gegeben, wenn sich aus Anamnese, evtl. bekannter Ätiologie und begleitenden audiologischen Untersuchungen klinische Rückschlüsse auf Entstehungsmechanismus ziehen lassen, insbesondere, wenn es sich um exogene Ursachen oder eine symptomatische IOS handelt.

2.4 Pathophysiologie der chronischen Innenohrschwerhörigkeit

Alle Schädigungen im Gehörsystem führen ausschließlich zu einer Hörverschlechterung und/oder Tinnitus, wofür zahlreiche Entstehungsmechanismen möglich sind. Allein aus dem Symptom Hörverlust/Tinnitus kann daher nicht auf die Pathophysiologie geschlossen werden (Abbildung 9). Die enge pathophysiologische Korrelation zwischen Hörstörung und Tinnitus hat praktische Bedeutung, da Hörstörungen häufig mit einem Tinnitus einhergehen, ein Tinnitus aber auch als Vorläufersymptom einer sich anbahnende Hörsystemerkrankung auftreten kann. Die akustische Information wird im Hörnerv und in der zentralen Hörbahn durch die zeitliche Abfolge einzelner Aktionspotentiale

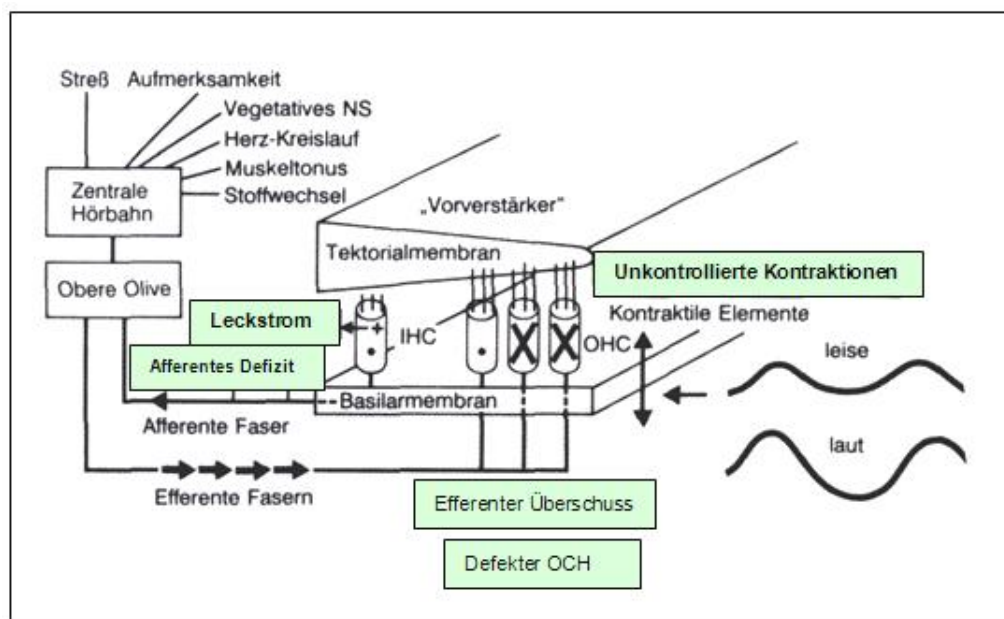


Abbildung 9 Kochleäres Tinnitusmodell (eingezeichnet in das Schema des Innenohrs und seiner zentralen Regelkreise) OHC, Äußere Haarzellen; IHC, Innere Haarzellen. Die farbig unterlegten Kästchen stellen tinnitusverursachende Störungen dar (modifiziert aus Lenarz 1989)

repräsentiert. Jede einzelne Hörnervfaser weist auch ohne akustische Stimulation permanente Aktionspotentiale in randomisierter zeitlicher Folge auf. Diese Ruhe- oder Spontanaktivität wird in der zentralen Hörbahn als Korrelat akustischer Stille bewertet. Tritt nun eine akustische Stimulation auf, wird das Entladungsmuster der Einzelfaser von einem zufälligen hin zu einem zeitlich geordneten Muster geändert und die Aktivität benachbarter Fasern koordiniert. Dieser Vorgang wird in der zentralen Hörbahn als Korrelat akustischer Information analysiert (Evans u. Borerwe 1982; Salvi u. Ahroo 1983). Jede pathologische Veränderung

diese Entladungsmusters durch fehlerhafte Aktivität einzelner Haarzellen oder durch direkte Schädigung von Hörnervfasern führt ebenfalls zu einer Hörsensation (Lenarz T 1990). Werden Haarzellen zerstört kommt es zu einer aufsteigenden Degeneration afferenter Hörnervfasern mit der Folge elektrisch instabiler Zonen entlang der Myelinscheiden, von denen Aktionspotentiale ausgelöst und durch Isolationsdefekte auf benachbarte Fasern übertragen werden können (ephaptische Übertragung). Nach Møller(1984) bewirkt dieses sog. Phase-Locking den pathologischen Tinnitus in ertaubten Ohren, ähnlich dem Phantomschmerz amputierter Glieder. Krankheitsbedingt können Schäden an jedem der vier klassifizierten Strukturen des Innenohrs auftreten, die dann auch unterschiedliche Charakteristika haben.

2.4.1 Innenohrschwerhörigkeit Typ I (Motor IOS)

(Hypomotilität, Verlust äußerer Haarzellen, Lärmtrauma, Steifheitsverlust der Stereozilien äußerer Haarzellen, Ionenkanalstörungen äußerer Haarzellen)

Die isolierte Schädigung oder der Verlust von äußeren Haarzellen (OHC) bei funktionstüchtigen inneren Haarzellen (IHC) führt zur erheblich schlechteren Steuerung der ankommenden Wanderwelle (Störung des aktiven Verstärker- bzw. Dämpfungsmechanismus). Alle niedrigen Schalldruckpegel der Wanderwelle werden nicht mehr verstärkt, es resultiert ein Hörverlust von 50 – 70 dB, da die inneren Hörzellen ohne Verstärkung durch die OHC erst ab diesem Schwellenwert „anspringen“. Gleichzeitig kommt es durch den Verlust der durch die Verstärkung erzeugte und für die Frequenzselektivität bedeutsame scharfen Spitze der Wanderwelle (Abbildung 10), die klinisch zu einem Verlust der im Sprachaudiogramm nachweisbaren Sprachdiskrimination führt. Der Verlust der Verstärkung führt zu einem weiteren Phänomen, dem Auftreten eines Recruitments, worunter der Verlust des Lautheitsausgleichs (s.u.) verstanden wird. Das Recruitment ist klinisch messbar durch die transitorisch evozierten otoakustischen Emissionen (TEOAE), mit denen die Motilität der äußeren Haarzellen (und deren Verlust) direkt messbar ist. Fallen die äußeren Haarzellen aus, führt das zum Verlust der

Dynamikkompression in der Cochlea, leise Töne werden eher als zu leise und laute als zu laut empfunden als beim gesunden Ohr (recruitment).

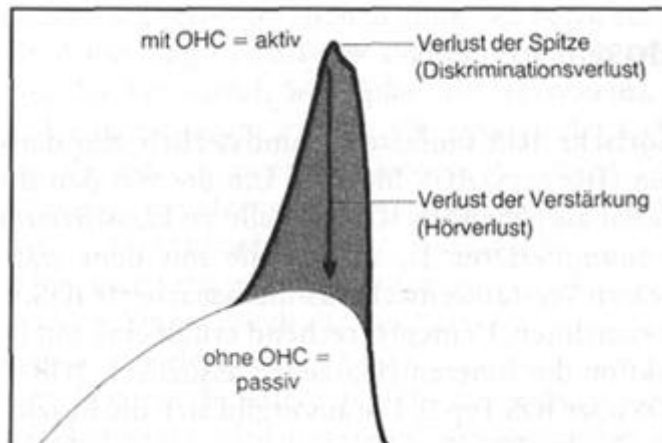


Abbildung 10 Isolierter Ausfall äußerer Haarzellen (OHC) bewirkt Diskriminations- und Hörverlust durch Wegfall der aktiven Steuerung Der Wanderwelle mit Verlust der Verstärkung und der Spitze der Wanderwelle

Eine Verbesserung des Hörvermögens kann nur durch Modellierung der gestörten Hörfunktionen erreicht werden. Fallen die äußeren Haarzellen chronisch aus, gehen sie häufig zugrunde und es entsteht im Corti-Organ eine bindegewebige Narbe.

2.4.2 Innenohrschwerhörigkeit Typ II (Transduktions-IOS)

(Dauerdepolarisation innerer Haarzellen durch Ionenkanalstörungen, Stereozilienstörungen innerer Haarzellen, Verlust innerer Haarzellen)

Die inneren Haarzellen (IHC) reagieren erst ab 50 – 70 dB. Leisere Signale müssen durch die intakten äußeren Haarzellen (OHC) verstärkt werden, um von den inneren Haarzellen übertragen zu werden. Das bedeutet, dass es bei intakten inneren Haarzellen ohne Mitwirkung der äußeren Haarzellen zu einem maximalen Hörverlust von 50 – 70 dB kommt, ab 50 – 70 dB können die IHC ohne die Verstärkung der OHC hören, allerdings mit massiven Diskriminations- (Sprachverständlichkeits) –verlusten (s. Seite 16). Bei Ausfall der inneren Haarzellen, entwickelt sich eine Innenohrschwerhörigkeit von mehr als 50 – 70 dB. Bei vollständigem Verlust der IHC besteht Taubheit, selbst, wenn die OHC noch funktionsfähig wären. Ein lang andauernder Ausfall der IHC führt zum Abbau der Haarzellen und narbigen Ersatz.

2.4.3 Innenohrschwerhörigkeit Typ III (Transformations-IOS)

(Synaptische Transmitterüberflutung, Störungen der Transmitterfreisetzung, Störungen der Transmitterrezeptoren)

Für die synaptischen Übertragungsstörung gibt es bisher kein Testverfahren.

2.4.4 Innenohrschwerhörigkeit Typ IV (extrasensorische IOS)

(Ionenkanalstörungen der Stria vascularis, Durchblutungsstörungen, Resorptionsstörungen der Endolymph, Endolymphhydrops)

Die Haarzellen erhalten elektrische Energie über die Distanz quer durch den Endolymphraum aus der Stria vascularis. Die Stria vascularis wird daher auch als die „Batterie des Innenohrs“ bezeichnet. Dieser Energietransfer wird insbesondere für die mechanoelektrische Transduktion benötigt, wodurch die haarzelleigene Energie geschont wird. Um ihre Batteriefunktion für das Innenohr aufrechterhalten zu können, erhält die Stria vascularis beinahe die gesamte Durchblutung des Innenohrs. Führt eine Störung zu einem Spannungsabfall, ist das gesamte Innenohr betroffen. Eine pathologische Änderung der Ionenzusammensetzung der Endolymph, mit Verminderung der hohen Kaliumkonzentration und/oder dem endolymphatischen Potenzial, führt zur Schädigung der Haarzelltransduktion an allen Haarzellen und damit zu Schwerhörigkeit. Eine pantonale Schwerhörigkeit spricht daher für eine Störung der Stria vascularis und damit für eine IOS Typ IV.

3 Die Durchblutung der Cochlea

3.1 Durchblutungsstörungen der Cochlea

Den Durchblutungsstörungen der Cochlea wurde in der Vergangenheit eine maßgebliche Rolle für auftretende Veränderungen der akustischen Sensorik zugesprochen. Zweifelsohne ist eine physiologische Nutrition eine obligate Voraussetzung zur normalen Organfunktionalität. Wenn diese aufrecht erhalten bleiben soll, müssen zwangsläufig den Faktoren, die zu deren Störung führen, größere Aufmerksamkeit gewidmet werden (siehe Kapitel 4 „Weitere Diskussionen“). Doch zunächst soll die

spezifische Organeigenheit der cochleären Durchblutung dargelegt werden. Die cochleäre Mikrozirkulation folgt einem klar gegliedertem Bauprinzip: Die Versorgung erfolgt über die A. labyrinthi, die funktionell eine Endarterie ist und aus der A. basilaris des Hirnbasiskreislaufs entspringt. Es besteht keine Möglichkeit des nutritiven Ersatzes bei Ausfall der A. labyrinthi. Alle weiteren Zuflüsse können den Strömungsbereichen der Vertebralarterien zugeordnet werden. Diese wiederum verfügt über eine große Variabilität, so dass nicht Symmetrie, sondern Asymmetrie die Regel ist. Die Asymmetrie, wie auch erhebliche Kaliberschwankungen der zuführenden Gefäße, könnten möglicherweise ein individuell disponierender Faktor für occlusive Störungen sein (Hilger 1974 s. Klemm E). Die in das Innenohr eintretende A. labyrinthi unterliegt nicht dem zentralen Regulationstyp des Hirnkreislaufs, sondern peripheren Regulationsmechanismen (Kley E, Kley W 1952; Maass B 1982; Naumann HH 1965; 1968; Spoendlin H 1969; 1972). Den etwa 30 Gefäßarkaden im Innenohr sind korkenzieherartige Konvolute vorgeschaltet, die im Zusammenwirken mit dem Muskelbesatz der spiralig verlaufenden A. modioli zu einer Glättung des Pulsstroms (Ritter 1978; Maass 1982) führen. Diese als „Wellenbrecher“ wirkenden Gefäßkonvolute führen gleichzeitig zu einer Strömungsverlangsamung und zu Druckabfällen, die zwischen Hirnbasis- und Innenohrkreislauf zu einer Differenzen von 30–20 mmHg führen. Die Regulierung des Gefäßwiderstandes erfolgt durch die glatte Gefäßmuskulatur in der A. modioli auf vermutlich humoralen Signalwegen. Alle Kapillarnetze im Innenohr sind dreidimensional angeordnet. Ihre arteriellen Zuflüsse laufen über das obere Gangsystem der Schnecke (Scala vestibuli), ihre venösen Abflüsse gehen getrennte Wege über die basalen Regionen (Scala tympani). Die in der lateralen Schneckenwand gelegenen Stria vascularis ist eines für die Innenohrfunktion wichtigsten Areale (siehe 2.4.4 Innenohrschwerhörigkeit Typ IV [extrasensorische IOS]). In diesem Netz von Kapillargefäßen ist die Strömungsgeschwindigkeit 100-mal langsamer gegenüber anderen Arealen. Es wurden hier zugleich höchste lokale Hämatokritwerte beobachtet (Lawrence und Clapper 1972; Hawkins 1976). Kimura und Ota vermuteten schon 1974 in dieser Besonderheit einen Ausdruck

spezieller Stoffwechselaktivität und Filtrationsleistung im Austausch mit der Endolymphe. Die Durchblutung der distalen nichtadrenergen Endstrombahn wird durch Plasmaviskosität, Erythrozytenverformbarkeit, lokale biochemische Regulator sowie Endothelzellen und Perizyten beeinflusst (Lehnhardt E 1984; Kiesewetter ICH 1988). In der lateralen Cochleawand liegen drei kapilläre Netzwerke (Abbildung 11). Ligamentum spirale gelingt dies nicht mehr, die Durchströmung ist seitens der

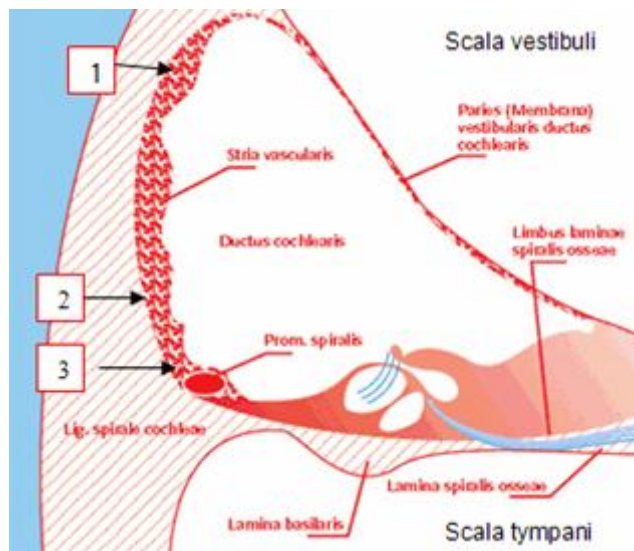


Abbildung 11 Axialer Längsschnitt durch die Cochlea
 1: das suprastriale Netzwerk nach Hawkins,
 2: das Kapillarnetz des eigentlichen Ligamentum spirale und
 3: das sehr kleine Konvolut der Prominentia spiralis.

Vasomotion passiv. In verschiedenen Tierversuchen konnten in der Stria vascularis die hohen lokalen Hämatokritwerte, kleine Kapillardurchmesser um 10µm, langsame Fließgeschwindigkeiten, hohe Kapillardichten und lange Kapillarstrecken bestätigt werden (Michel O, Stennert E 1997; Michel O. 2000). Diese differenzierten Kenntnisse führten seit langem in der klinischen Praxis zur Vorstellung, dass Innenohrschwerhörigkeit mit Durchblutungsstörungen primär vergesellschaftet sei. Die Dokumentation ist allerdings nur in Einzelfällen (Lehnhardt E 1984; Jahnke K, Gorgas K 1974) beschrieben und mit Ausnahme akuter Hörverschlechterungen infolge Basilarinsuffizienz bei Vosteen (Vosteen KH 1977) nicht ausreichend evaluiert (Böhr 19 1987). Bei Thrombose oder Embolie oder bei intrakraniellen Aneurysmablutung (Arnold W), Unterbrechung von Modiulusgefäßen kommt es zum Verlust der äußeren und inneren Haarzellen unter Erhalt der Stria vascularis und der Prominentia spiralis

(Jahnke K, Gorgas K 1974). Dies legt eine IOS vom Typ I/II mit Hörverlust von mehr als 50–70 dB nahe. Eine Durchblutungsstörung der Stria vascularis führt zu deren Schädigung, nicht jedoch zu einem Verlust von Haarzellen. Hawkins konnte 1972 in dem suprastrialen Netzwerk experimentell Gefäßspasmen nachweisen. In den tiefer gelegenen Kapillarregionen des Haarzellen. Man wird eine pantonale IOS vom Typ IV erwarten müssen. Eine Durchtrennung der A. labyrinthi zieht die Degeneration des gesamten Innenohrs mit Ausnahme des Ductus und Saccus endolymphaticus nach sich (Lehnhardt E 1984).

3.2 Die Ischämie-Resistenz der Cochlea

Es wird angenommen, dass bei einem plötzlichen Funktionsausfall des Innenohres, wie er z.B. typisch für den Hörsturz ist, eine Zirkulationsstörung im Labyrinth verantwortlich ist. Diese betrifft allerdings nur das Ligamentum spirale – insbesondere hier die Stria vascularis, während die mediale Zirkulation im Modiolusbereich unverändert bleibt. Dadurch bleibt der Bestandsstoffwechsel der Haarzellen weitgehend intakt (Mattox und Lyles 1989). Nach dieser Theorie verlören die äußeren Haarzellen lediglich ihre Motoreigenschaften, die Erhaltungsstoffwechselvorgänge würden nicht berührt, eine morphologische Schädigung bliebe vorerst aus. Die hohe Stoffwechselrate der Stria vascularis, die sich in einem hohen Sauerstoffverbrauch und einem hohen Gehalt an Energieträgern widerspiegelt, wird als Zeichen für die stark energieverbrauchende Produktion der Endolymphe gewertet. Sie garantiert das hohe K^+ -Ionenpotenzial. Ist diese Energie nur eingeschränkt vorhanden, kann das Ionenpotenzial nicht in dem erforderlichen Maße erstellt werden. Vor diesem Hintergrund der „Batterie-Theorie“ hieße dies, dass die Stromversorgung der Haarzellen abgeschaltet wird, ohne dass die Haarzellen sofort morphologisch geschädigt würden wobei die Erhaltungsstoffwechselvorgänge nicht berührt würden. Diese Vorstellung entspräche einem „metabolischen Hörverlust“, wie es Schuknecht schon 1964 bezeichnete. In der Peri- und Endolymphe wurde, anders als in physiologischen Beschallungssituationen, eine signifikante Laktatsekretion gemessen, so dass angenommen wird, dass die Glykolyse für

den Energiestoffwechsel der Haarzellen von zentraler Bedeutung ist (Scheibe F et al. 1976). Dafür spricht weiter, dass quantitative histochemische Messungen ungewöhnlich hohe Glukosereserven in den äußeren Haarzellen von 600 mmol/kg Trockengewicht (in der Stria vascularis 50-90 mmol/kg) zu finden ist (Vosteen KH 1964). Dazu kommt, dass die energiereichen Phosphate in den äußeren Haarzellen auffällig langsam abgebaut werden. Dieser Umstand verbunden mit den großen Glykogenreserven legt den Schluss nahe, dass das Corti-Organ gegenüber Sauerstoffmangel eine gewisse Resistenz aufweist (Thalmann R, Markus DC, Thalmann I 1981). Diese Widerstandskraft bezieht sich allerdings nur auf die Fähigkeit, bis zum Verbrauch der energiereichen Phosphate bzw. einer rechtzeitigen Wiederherstellung der Durchblutung, bei Funktionsverlust zumindest vital zu bleiben, was in solchem Falle einer IOS-Typ I entspräche. Das bekannte Phänomen, das sich Hörstürze auch ohne Therapie wieder erholen können, ist mit diesen Vorgängen zu erklären. Stellt sich eine Besserung der Durchblutungssituation allerdings nach Aufbrauch der energiereichen Phosphate nicht ein, verlieren die äußeren Haarzellen dauerhaft ihre Kontraktionsfähigkeit und degenerieren. Es ist vorstellbar, dass bei einem protrahierten Verlauf infolge sich langsam entwickelnder Gefäßveränderungen unter dem Einfluss von Entzündungsmediatoren der beschriebene Prozess auch subjektiv unmerklich zu einer Verschlechterung der Innenohrleistung führt. In wieweit genetische Faktoren und epigenetische Veränderungen im Sinne der Methylierung und Demethylierung Einfluss nehmen, wird im folgenden Kapitel 5 „Die Molekularbiologie des Innenohrs“ besprochen.

4 Weiter Diskussionen

4.1 Der Konsens innerhalb der HNO-Heilkunde vom 2.5.1999

Eine Rundtischdiskussion vom 2.5.1999 unter der Leitung von Lenarz kam zu einem aktuellen Konsens. Klemm empfiehlt eine Bestimmung des Fibrinogenspiegels, da ein Fibrinogen über 3,2g% im Rahmen eines Hörsturzes aus rheologischer Sicht als pathologisch zu werten ist. Weiterhin sind die Bestimmungen des Blutzuckers, der Fettstoffwechselparameter und in begründeten Einzelfällen gezielte Virustiter erforderlich. Ebenso ist eine HWS-Diagnostik angezeigt. Dieser Konsens von 1999 ist als Aufbruch der Otologie zu betrachten, den Blick über die engen Grenzen des Cochlearorgans hinaus zu heben und die Bereiche der organschädigenden Einflüsse und molekularbiologischen Zusammenhänge vorzudringen. Inzwischen liegen Ergebnisse klinischer Studien vor, in denen u.a. Lp(a)-Plasmaspiegel, Gesamtcholesterin, LDL, HDL, Triglyceride, Apo A1, Apo B, Apo E-Isoformen, Polymorphismen des LPL-Gens, Harnsäure, Glucose, BMI, arteriellem Hypertonus und Nikotinabusus in die Untersuchungen einbezogen wurden. Darüber hinaus liegen klinische Arbeiten über die protektive Wirkung von rekombinantem Erythropoietin (rhEPO) u.a. bei Hörsturz, Presbyakusis, Lärm, dessen Wirkung auf die Verminderung der Apoptoserate von Zellen nach Hypoxie/Ischämie in verschiedenen Geweben vor⁹. Es muss daher im Folgenden auf mehrere dieser Aspekte näher eingegangen werden.

9) aus: <http://www.egms.de/de/meetings/dgpp2004/04dgpp43.shtml>

4.2 Oxidativer und nitrosativer Stress

Zunächst wäre das Thema des oxidativen Stresses zu behandeln, dass in den letzten Jahren im Bereich der Therapieempfehlungen bei speziellen Innenohrerkrankungen (Hörsturz, Tinnitus) zunehmend Eingang gefunden hat. Reaktiven Sauerstoffverbindungen (ROS-reactive oxygen species) entstehen bei einer Vielzahl von Stoffwechselvorgängen, der mitochondrialen Elektronentransportkette, der Cytochrom P450 Oxidasen aber auch bei photodynamischen Reaktion, bei denen (unabhängig vom Pigmentationsgrad der Haut) unter Lichteinwirkung aktive Sauerstoffverbindungen entstehen. Aktive Leukozyten und Makrophagen nutzen die freien Radikale für ihre Funktion im Immunsystem zur Zerstörung der phagozytierten Bakterien. Intensivieren sich diese immunologischen Prozesse, können jedoch auch vermehrt freie Radikale aus Leukozyten, Makrophagen und Bakterien austreten und zur verstärkten Belastung durch freie Radikale führen. Typische Radikale des Sauerstoffs sind z.B. Superoxidanionradikal ($O_2^{\cdot-}$), Peroxylradikal (HO_2^{\cdot}), Wasserstoffperoxid (H_2O_2), Hydroxylradikal (HO^{\cdot}), Alkoxylradikal (RO^{\cdot}), Peroxylradikal (ROO^{\cdot}) und Hydroperoxyd ($ROOH$), reaktive Aldehyde, Lipidperoxide, Lipidradikale und Nitrogenoxide. Bei reaktiven Stickstoff-Sauerstoff-Verbindungen, wie den freien Radikalen Stickstoffmonoxid (NO) und Peroxynitrit, ist daneben die Bezeichnung nitrosativer Stress gebräuchlich. Der gesunde Organismus verfügt über nichtenzymatische Entgiftungsmechanismen (Vitamin E, Vitamin C, Beta-Carotin, Sekundäre Pflanzenstoffe, wie z.B. Flavonoide besonders Catechin, Epicatechin, Quercetin und Resveratrol, Polyphenole) und enzymatische Entgiftungsmechanismen (Glutathionperoxidase, Superoxiddismutase, Hydroxypoxidase). Stoffwechselsituationen, bei denen das physiologische Ausmaß reaktiver Sauerstoffverbindungen mengenmäßig überschritten wird, werden als oxidativen Stress bezeichnet. Die hohe Reaktionsfreudigkeit freier Radikale entspringt dem Bestreben einsamer Elektronen nach der Bildung von Elektronenpaaren. Durch diese oxidative Reaktion wird eine Vielzahl zellulärer Verbindungen geschädigt. Dabei steht die Aggressivität (Reaktionsfreudigkeit) im reziproken Verhältnis zur Größe des Radikals, ablesbar an deren Halbwertszeit (Tabelle 2). Reaktive

Sauerstoffspezies können insbesondere die Basen von Nucleinsäuren schädigen, hier vor allem Thymin und Guanin und somit zu einer Änderung der Expression von Proteinen führen. Aber auch Proteine können durch freie Radikale verändert und dann beispielsweise in Enzyme eingebaut werden, die daraufhin ihre Aktivität erheblich verringern. ROS bewirken eine Freisetzung von Eisen, das als Kofaktor

Hydroxylradikal (HO^\bullet)	10-9 sek
Singulett-Sauerstoff (O_2)	10 sek
Alkoxylradikal (RO^\bullet)	10-6 sek
Peroxylradikal (ROO^\bullet)	7 sek
Nitroxiradikal (NO^\bullet)	1 - 10 sek

Tabelle 2 Halbwertszeit der reaktiven Sauerstoffradikale

wichtiger Enzyme gebunden ist. Betroffen davon sind vor allem Enzyme des Citratzyklus und der mitochondrialen Atmungskette. Der nitrosativer Stress, hier sind es besonders das Peroxinitrit und das NO, gilt als Sonderform des oxidativen Stresses und schädigt bevorzugt die Mitochondrien, denen keine Reparatursysteme zur Verfügung stehen. Langfristig kommt es zu einem Rückgang der zellulären Energiebereitstellung, wodurch auch die Kapazität der zelleigenen Reparatursysteme rückläufig ist. Geschädigte Mitochondrien produzieren darüber hinaus vermehrt Sauerstoffradikale. Neben den Schädigungen der Nucleinsäuren und Enzymproteinen, sind die Lipide als Hauptbestandteil der Zellmembranen dem Angriff der ROS ausgesetzt, mit der Folge von Störungen der Membraneigenschaften. Eine besondere Anfälligkeit für Schäden durch Sauerstoffradikale bieten die ungesättigten Fettsäuren durch ihre Doppelbindungen, da diese die benachbarten CH-Bindungen

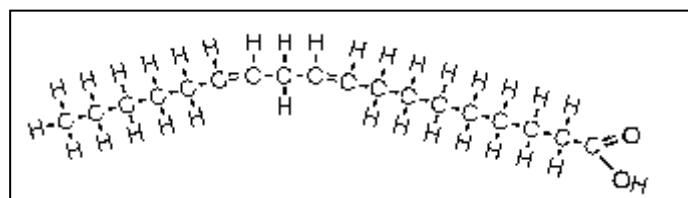


Abbildung 12 Ungesättigtes Fettsäuremolekül

(Abbildung 12) schwächen. Hier kommt es zur Bildung von Peroxiden.

Die molekularen Mechanismen der Schädigungen durch oxidativen Stress

wurden z.B. bei Alterungsprozessen, aber auch bei Atherosklerose, Diabetes mellitus, Colitis Ulzerosa, Rheumatoide Arthritis, ALS, Morbus Alzheimer und Morbus Parkinson erhöhte Konzentrationen an oxidierten Proteinen beobachtet.

Trotz bisher widersprüchlichen Forschungsergebnissen besteht Konsens, dass ROS zentrale Signalübertragungswege in den Zellen und damit die Expression zahlreicher Gene beeinflussen. Im Innenohr ist aufgrund von Durchblutungsstörungen ein erhöhter Anfall freier Radikale, einhergehend mit oxidativem Stress, nachweisbar. Dieser, sowie die Beeinträchtigung der Blutversorgung, stören den Stoffwechsel im Hörorgan und können einen Funktionsausfall der Haarzellen zur Folge haben. Abbildung 13 zeigt modellhaft die frühen Phasen der Entstehung von Arteriosklerose

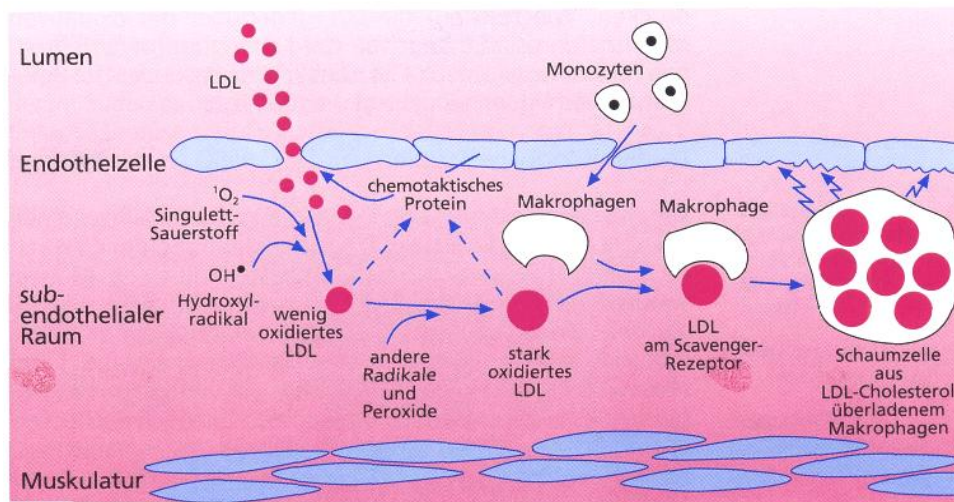


Abbildung 13 Modell der Bildung von Schaumzellen, die in der frühen Phase der Arterioskleroseentstehung zur Schädigung des Endothels beitragen können
(aus Biesalski HK Wissenschaftliche Ernährungsinformation, Antioxidantien, 2000)

unter Einfluss freier Radikale. Das in den subepithelialen Raum einströmende LDL wird durch Singulett-Sauerstoff oder Hydroxylradikale oxidiert, wodurch über die Freisetzung eines chemotaktischen Proteins (MCP-1) ein verstärkter Einstrom von Monozyten ausgelöst wird. Andere freie Radikale und Peroxide oxidieren das LDL weiter. Dabei wird die Bindungsdomäne des Apo-B-Anteils der LDL-Partikel so verändert, dass diese vom Oberflächenrezeptor der Makrophagen, die aus Monozyten entstanden sind, nicht mehr erkannt werden. Die veränderten LDL-Partikel werden nun über den Scavenger-Rezeptor aufgenommen, der im Gegensatz zum LDL-Rezeptor nicht mehr herunterreguliert wird. Es

kommt zum ungehinderten Einstrom von LDL, die Makrophagen werden mit Cholesterin überladen, woraus die Bildung von Schaumzellen resultiert. Die Schaumzellen tragen zur Endothelschädigung bei und erklären die frühesten Veränderungen bei der Arteriosklerose. Dass sich erhöhtes Serumcholesterin negativ auf die Hörleistung auswirken kann, legen sowohl experimentelle, als auch klinische Beobachtungen nahe (Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V.). HMG-CoA-Reduktasehemmer senken erhöhte Cholesterinwerte hocheffektiv. Ergebnisse einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden, GCP-konformen Multi-centerstudie, in der Patienten mit Presbyakusis und moderat erhöhten Serumcholesterinwerten 1:1 zu entweder Atorvastatin 40 mg oder Placebo randomisiert wurden, zeigten zu Behandlungsbeginn keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich Audiogramm, Tinnitus, Alter, Geschlechtsverteilung oder Lipidstatus. Nach 7 bzw. 13 Monaten Behandlung ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Hörschwellenentwicklung. Interessanterweise zeigte sich jedoch eine Tendenz zu einer Verminderung des Tinnitus unter Atorvastatin. Während sich der Goebel Score unter Placebo im Verlauf leicht verschlechterte (von 23,6 auf 24,8 nach 7 bzw. 26,8 nach 13 Monaten), kam es unter Atorvastatin zu einer Verbesserung (von 38,3 auf 34,8 nach 7 bzw. 29,8 nach 13 Monaten), $p = 0,0833$. Schlussfolgerungen: Atorvastatin 40 mg einmal täglich per os zeigte nach einem Jahr keinen Einfluss auf die Entwicklung der Hörschwellen von Patienten mit Presbyakusis, allerdings zeigte sich tendenziell eine Verbesserung des Tinnitus.

Aber auch in der Cochlea wurden zur Wirkung Antioxidativer Substanzen Untersuchungen veröffentlicht. Jacono AA et al. konnten 1998 nach Beschallung in der Cochlea des Chinchillas den Schutz vor Haarzellschäden durch das Glutathionssystem nachweisen (das Glutathiondisulfid wird unter Verbrauch von NADPH zu Glutathion reduziert und fängt freie Radikale ab). Weitere Arbeiten haben mittels Beschallungsversuche mit und ohne Antioxidantien (Henderson D et al. 1999, Yamasoba T et al. 1998) die Schutzwirkung von Antioxidantien

gegenüber ROS in der Cochlea nachgewiesen. Mazurek et al. (2007), stellten fest, dass intensive Lärmbelastung oder ototoxische Substanzen Veränderungen der Neurotransmission in der Cochlea bewirken können, die zur Entstehung von Tinnitus beitragen. Dabei kommt es an den Schaltstellen zur Änderung der Effizienz von inhibitorischen und exzitatorischen Neurotransmittern, wobei Glutamat der wichtigste afferente Neurotransmitter im Innenohr ist. Eine massive Glutamatausschüttung als Folge einer Schädigung kann zur Exzitotoxizität und zum irreparablen Zelltod führen. Zu den efferenten Neurotransmittern in der Cochlea zählen Dopamin, γ -Aminobuttersäure (GABA), Acetylcholin (ACH) und Serotonin. Dopamin und GABA sind inhibitorische Transmitter, die vor Glutamateexzitotoxizität schützen. ACH reduziert wie GABA die Steifigkeit der äußeren Haarzellen und führt zu deren Motilitätszunahme. Serotonin ist in der Cochlea ein Neuromodulator der cholinergen und GABA-ergen Innervation und kann glutamaterge Impulse hemmen. Die neuen molekular-biologischen Erkenntnisse über die Neurotransmission in der Cochlea bilden die Grundlage für die Entwicklung neuer Therapieansätze bei Tinnitus. Da es hinsichtlich der Ursachen und der Entstehung verschiedene Formen des Tinnitus gibt, besteht zurzeit die Herausforderung darin, bei den Patienten die individuelle Ursache nachweisen zu können (Mazurek B et al. 2007). Ein vergleichsweise neuer Therapieansatz zur Beeinflussung des Innenohrstoffwechsels stellt in der Behandlung von Tinnitus und Hörsturz der Einsatz antioxidativer Mikronährstoffe dar. Insbesondere Substanzen, wie die Vitamine C und E, die Spurenelemente Zink und Selen, sekundäre Pflanzenstoffe, alpha-Liponsäure oder Coenzym Q10 finden zunehmend Einsatz. In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hals-, Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO) haben Antioxidanzien daher erstmals seit 2004 einen festen Platz unter den Therapiebausteinen. Mazurek et al. (2006) und Savastano et al. (2007) wiesen eine Schadenseingrenzung durch Neutralisieren bzw. Abfangen von freien Radikalen nach Einsatz von Antioxidanzien nach. In einer aktuellen Studie von Hatano et al (2008) konnte der gleiche Effekt bei Hörsturz-Patienten gezeigt werden, die innerhalb von 14 Tagen nach

Hörverlust mit Prednisolon sowie ATP und Vitamin B12 behandelt wurden. Auch die zusätzliche Gabe von Vitamin E und Vitamin C über 4 Wochen zeigte eine signifikante Verbesserung der Hörleistung gegenüber einer Kontrollgruppe, die keine zusätzlichen Vitamine erhielten. Neben dem antioxidativen Schutz scheint es sinnvoll, den zellulären Energiestoffwechsel durch gezielte Mikronährstoff-Substitution sinnvoll durch Gaben von Ubichinon Coenzym Q10 und Carnitin zu unterstützen. Den Omega-3-Fettsäuren wird ernährungsmedizinisch eine Rolle bei der Unterstützung der Gefäßfunktion eingeräumt, wohl auch vor dem Hintergrund kardiovaskulärer Risikofaktoren bei derartigen Erkrankungen. Eine Unterstützung der Reizweiterleitung wird durch Substitution von Vitaminen des B-Komplexes und Magnesium zur Beeinflussung der Permeabilität und Stabilität der Zellmembranen in den Nervenzellen eingesetzt.

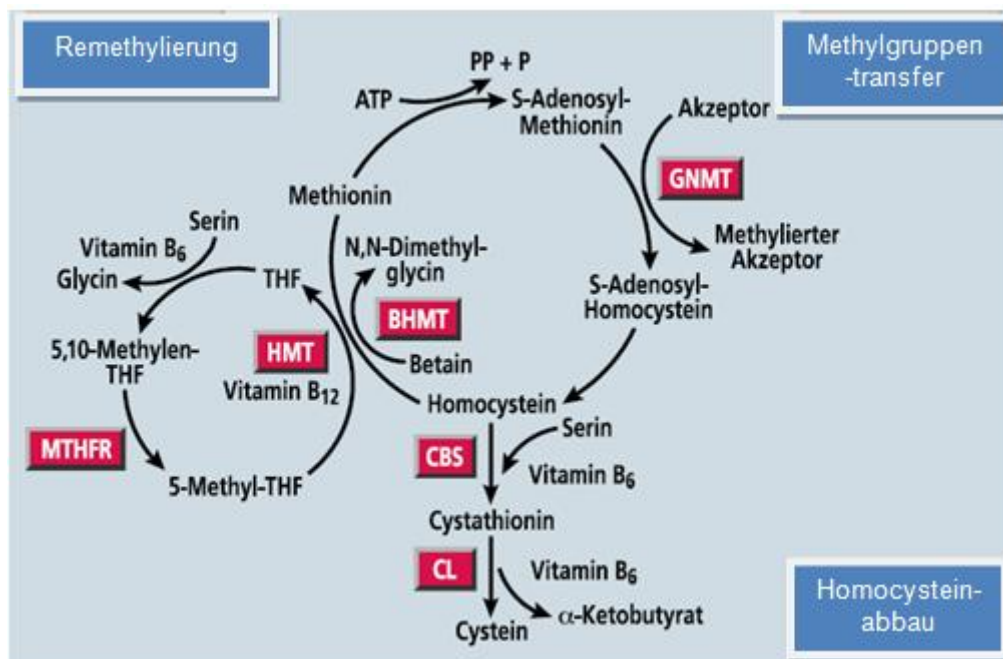
4.3 Hyperhomocysteinämie und Methylentetrahydrofolat-Reduktase

Bereits eine milde Homocysteinämie ist ein zerebro- und kardiovaskulärer Risikofaktor, der für Herzkranzgefäß-Erkrankungen sowie venöse Thrombosen (Cattaneo M et al. 1996, Cattaneo M et al. 1999; Cattaneo M, 2003; Kang SS et al. 1988; Kelly PJ 2002; Moller J et al. 2000; Ocal IT et al. 1997; Prengler M et al. 2001; Tsai AW et al. 2003) nachgewiesen ist. Über die Langzeitfolgen der Homocysteinämie auf die komplexen Stoffwechselvorgänge der Cochlea ist bisher wenig bekannt (Durga J et al. 2007), doch können diese nicht ausgeschlossen werden. Direkte Eingriffe in die Replikation und Transkription der DNA und damit in die Gen-Aktivität können durch das den Methylierungsgrad der DNA steuernde Enzym Methylentetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR), aber auch durch die Folsäure direkt erfolgen. Defekte in den Genen der beteiligten Enzyme führen je nach Art der Mutation zu schweren oder eher mildernden Formen der Hyperhomocysteinämie.

4.3.1 Der MTHFR-Polymorphismus

Die 5-,10-Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR) ist in den Homocysteinestoffwechsel eingebunden und kann einen häufig auftretenden

Polymorphismus aufweisen, bei der ein Basenaustausch von C (Cytosin) nach T (Thymin) an der Position 677 stattfindet. In der Aminosäuresequenz resultiert daraus im Protein ein Wechsel von Alanin zu Valin. Etwa 40% der Bevölkerung sind homozygot für den Wildtyp (C677), 45% heterozygot (C677 und T677) und 15% tragen homozygot die Sequenzvariante (T677). Die homozygote Sequenzvariante ist eine thermolabile Form und besitzt nur ca. 50% der Aktivität des Wildtyp-Enzyms. Träger der homozygoten thermolabilen Form haben infolgedessen höhere Plasmawerte für Homocystein. Es wurde nachgewiesen, dass nur der homozygot veränderte Genotyp des MTHFR Gens, der meist mit niedrigen Folsäurespiegeln vergesellschaftet ist, einen Risikofaktor für Herzkrankgefäß-Erkrankungen sowie venöse Thrombosen darstellt. Der heterozygote C677T-Status ist ohne Einfluss auf den Homocystein-Spiegel. Homocystein ist ein Produkt des Methioninstoffwechsels (Grafik 1) und entsteht bei der Übertragung der Methylgruppe des



Grafik 1 Schema des Homocysteinemetabolismus, Enzyme (rot): BHMT, Betain-Homocystein-Methyltransferase; CBS, Cystathionin- β -Synthase; CL, Cystathionin-Lyase; GNMT, Glycin-N-Methyltransferase; HMT, Homocystein-Methyltransferase; MTHFR, Methylen-tetrahydrofolatreduktase. Metaboliten: ATP, Adenosintriphosphat; P, Phosphat; PP, Pyrophosphat; THF, Tetrahydrofolat

Methionindonators. Der Abbau des entstehenden Homocysteins kann durch Remethylierung zu Methionin erfolgen und geschieht in einer zweistufigen Reaktion. Diese ist abhängig von Pyridoxalphosphat, einem Derivat von Vitamin B6 und erfolgt auf zwei Stoffwechselwegen. Zum

einen in der Leber über den Betainweg, in den meisten anderen Geweben über den Tetrahydrofolatstoffwechsel, in denen die MTHFR eine zentrale Rolle spielt. Der Homocysteinspiegel wird von der Homöostase zwischen seiner Regeneration zu Methionin und seiner Elimination bestimmt. Die Katabolisierung einerseits und der Homocysteintransport in das Plasma, von wo es in den Nieren überwiegend remethyliert und zu einem geringen Teil mit dem Urin ausgeschieden wird (Friedman AN et al. 2001; Herrmann W et al. 2001), hält die intrazelluläre Konzentration des zytotoxischen Homocysteins niedrig stabil.

4.4.2 Pathophysiologische Wirkung der Homocysteinämie

Das Plasma-Homocystein bildet mit LDL Aggregate (Stamler JS, Slivka A 1996), die von Makrophagen phagozytiert (McCully KS 1993) werden. Dies führt zu einer Kaskade pathophysiologischer Prozesse. Zunächst erfolgt die Bildung von Schaumzellen mit einer nachfolgenden Freisetzung reaktiver Sauerstoffspezies, welche die Atherogenese-prozesse fördern (McCully KS 1994). Folge der intrazellulären Anreicherung ist der Zelluntergang durch z.B. eine Endothelzelldesquamation (Abschuppung). Der Endothelzelluntergang beendet die Thrombomodulin abhängige Protein-C-Aktivierung und stört die Inaktivierung der aktivierten Faktoren V und VIII (Harpel PC 1996). Zusätzlich wird die Aktivierung der Thrombozyten induziert (McCully KS 1993; Stamler JS, Slivka A 1996). Durch Proliferation glatter Muskelzellen wird die Intima verdickt (Wald DS 2001). Eine vermehrte Expression von „tissue factor“ (Harpel PC et al. 1996; Khajuria A, Houston DS 2000) induziert die Aktivierung der Gerinnungskaskade, indem Thrombozyten zusätzlich eine vermehrte Expression von Membranglykoproteinen sowie eine gesteigerte Thromboxan-A₂-Freisetzung auslösen (Harpel PC et al. 1996). Tabelle 3 gibt die pathophysiologischen Wirkungen eines erhöhten Plasmahomocysteins wider.

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Aktivierung der Thrombozyten • Direkte Endothelzelltoxizität • Verminderung der Protein-C-Aktivierung auf der Endotheloberfläche • Induktion der endothelialen und monozytären Tissue-factor-Expression • Induktion der Proliferation glatter Muskelzellen • Induktion der Makrophageninvasion in die Gefäßwand und Bildung von Schaumzellen |
|---|

Tabelle 3 Pathophysiologische Wirkung erhöhter Homocysteinplasmaspiegel

4.4.3 Bedeutung des MTHFR-Polymorphismus C677T

Der Austausch von Cytosin durch Thymin im MTHFR-Gen, der zu einem Ersatz der Aminosäure Alanin durch Valin führt, hat eine Thermolabilität der MTHFR zur Folge. Obwohl die Aktivitätsabnahme des Enzyms dadurch bei Körpertemperatur um 70 Prozent sinkt (Kang SS et al. 1988), ist diese dennoch bedeutungslos, da Homocystein trotzdem ausreichend remethyliert werden kann, solange eine ausreichende Folsäureversorgung gewährleistet ist. Ist die Folatversorgung allerdings unzureichend, kann es bei homozygoten (TT) Merkmalsträgern zu einem milden Anstieg des Homocysteinspiegels um etwa 25 Prozent (2 bis 3 µmol/L) kommen (Klerk M 2002, Tsai MY et al. 2000; Wald DS et al. 2001). Untersuchungen, Metaanalysen (Nakai K et al. 2001; Klerk M et al. 2002) und prospektive Studien (Anderson JL et al. 1997) konnten generell *bei Trägern der MTHFR-Mutation kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko feststellen*. Das gilt insbesondere beim heterozygoten CT-Genotyp, bei dem weder ein signifikanter Homocysteinanstieg noch eine erhöhte kardiovaskuläre Gefährdung festgestellt werden konnte. Bei Trägern des TT-Genotyp mit erhöhten Homocysteinspiegeln war das Risiko geringfügig höher (Odds Ratio 1,16) (Klerk M et al. 2002). *Entscheidend für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko ist somit die Höhe des Homocysteinspiegels, der insbesondere von der vorhandenen Folat- und Vitamin-B12-Versorgung maßgeblich beeinflusst wird* (Tsai MY et al. 2000). Schwersten Formen mit hohen Homocysteinspiegeln von mehr als 100 µmol/L (Deutschland 1:300 000, Irland 1:50 000) liegen regelhaft homozygote Enzymdefekte auf der Basis von familiär auftretenden Gen-Defekten zugrunde (Rees MW, Rodgers GM 1993).

Zusammenfassend kann der Schluss gezogen werden, dass eine molekulargenetische Untersuchung des MTHFR-C677T-Polymorphismus in der Diagnostik kardiovaskulärer Risikofaktoren von untergeordneter Bedeutung ist und stattdessen die Bestimmung des Homocysteinspiegels das Primat hat. Bei Risikopersonen und Personen jenseits des 50. Lebensjahres, sowie bei manifesten kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen, sollte erhöhtes Homocystein durch tägliche Folsäure-, Vitamin-B6- und B12-Substitution gesenkt werden. Erst bei Versagen der

Therapie wäre eine spezifische Diagnostik des Folsäure- und Vitamin-B-Stoffwechsels einschließlich des MTHFR-Polymorphismus indiziert.

4.5 Weitere Risikofaktoren

4.5.1 Fehl- und Überernährung

Weltweit wird eine zunehmende Fehl- bzw. Überernährung beobachtet, die in einer vermehrten Zufuhr überwiegend gesättigter Fette und einfacher (nicht komplexer) Kohlenhydrate besteht. Je nach der jeweiligen genetischen Prädisposition führt diese zumeist auch überkalorische Fehlernährung zu einer gynoiden bzw. androiden Fettakkumulation, wobei heute unbestritten der bauchbetonte androide Fettspeichertyp auf Grund seines hochaktiven Fettsäurestoffwechsels und seiner hormonellen Aktivität, wie einer erhöhten Sekretion von Adipozytokinen (z.B. Adiponectin) mit Insulinresistenz und Hyperinsulinämie assoziiert ist. Des Weiteren führt der Einstrom freier Fettsäuren aus dem Pfortadergebiet zu Veränderungen des Lipidprofils in Höhe und Zusammensetzung (Hyper- und Dyslipidämie). Verläuft diese Entwicklung unerkannt, kann dies zur Entwicklung einer Steatosis hepatis und über die Insulinresistenz und Hyperinsulinämie zum Typ 2 Diabetes mellitus führen.

Die pathophysiologische Kaskade läuft im Prinzip vom bauchbetonten (viszeralen) Übergewicht bzw. Adipositas zum Schlafapnoesyndrom, zu einem essentiellen Hypertonus, einer Hyper- bzw. Dyslipidämie ggf. zur Steatosis hepatis und/oder Cholecystolithiasis und über eine gestörte Glukosetoleranz zur Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 (DM II), einer Hyperurikämie zum Myokardinfarkt bzw. einem apoplektischer Insult. Nach neuen Auswertungen der Women's Health Study, wird vermutet, dass bei Frauen ein höherer Blutdruck ein „starker und unabhängiger“ Prädiktor für die Entwicklung eines Diabetes Typ 2 darstellen könnte (Conen D et al. 2007).

4.5.2 Das Metabolische Syndrom (MBS)

Unter dem Metabolischen Syndrom (MBS) ist ein Symptomenkomplex von kardiovaskulären Risikofaktoren subsumiert, die statistisch signifikant zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen und einer erhöhten Mortalität führen. Das

Vorliegen eines MBS wird konstatiert, wenn mindestens drei der darin enthaltenen Kriterien erfüllt sind. Die Kriterien selbst sind in den Festlegungen WHO (1999), NCEP-ATP-III (2001) und IDF (2005) (Tabelle 4)

	WHO (1999)	NCEP-ATP-III (2001)⁹	IDF (2005)¹⁰
	Schlüsselkriterien plus 2 beliebige weitere Kriterien	3 beliebige aus 5 gleichwertigen Kriterien	Schlüsselkriterien plus 2 beliebige weitere Kriterien
Metabolischer Status	- impaired glucose regulation (IGT) ODER Diabetes UND/ODER - Insulinresistenz (reduzierte Glukoseaufnahme im hyperinsulinämisch-euglykämischen Clamp)	- Nüchternblutzucker $\geq 110\text{mg/dl}$	- Nüchternblutzucker $\geq 100\text{mg/dl}$ ODER zuvor diagnostizierter Typ-2-Diabetes
Adipositas	- Waist/Hip Ratio $>0,9$ (Männer) bzw. $>0,85$ (Frauen) ODER BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$	- Bauchumfang $>102\text{cm}$ (Männer) bzw. $>88\text{cm}$ (Frauen)	- Bauchumfang $\geq 94\text{cm}$ (Männer) bzw. $\geq 80\text{cm}$ (Frauen)
Blutdruck	- RR $\geq 140/90\text{mmHg}$	- RR $\geq 130/\geq 85\text{ mm Hg}$	- RR $\geq 130/\geq 85\text{mmHg}$ ODER antihypertensive Therapie
Serumlipide	- Triglyzeride $\geq 150\text{mg/dl}$ UND/ODER HDL-C $<35\text{mg/dl}$ (Männer) bzw. $<39\text{mg/dl}$ (Frauen)	- Triglyzeride $\geq 150\text{mg/dl}$ - HDL-C $<40\text{mg/dl}$ Männer) bzw. $<50\text{mg/dl}$ (Frauen)	- Triglyzeride $\geq 150\text{mg/dl}$ ODER spezifische Therapie - HDL-C $<40\text{mg/dl}$ Männer) bzw. $<50\text{mg/dl}$ (Frauen) ODER spezifische Therapie
Albuminurie	- Albuminausscheidung $\geq 20\text{g/min}$ ODER Albumin/Kreatinin-Ratio $\geq 30\text{mg/g}$		

Tabelle 4 Kriterien des metabolischen Syndroms nach WHO, NCEP-ATP-III und IDF

etwas unterschiedlich definiert, doch werden derzeit jene nach NCEP-ATP-III bevorzugt verwendet. Zusätzlich gewinnt das Kriterium des Bauchumfangs zunehmend an Bedeutung, deren Grenzwerte in den IDF-Kriterien an die kaukasische Ethnie angepasst wurden, welche allerdings nicht als evaluiert gelten. Das Metabolische Syndrom stellt ein erhebliches kardiovaskuläres und cerebrovasculäres, thromboembolisches Risiko unter Einbeziehung weiterer Organsysteme dar. In der Literatur finden sich immer wieder Hinweise auf Zusammenhänge auch mit der Innenohrschwerhörigkeit im Erwachsenenalter (Böhme G 1998; Illberg v C 1980; Lehnhardt E 1984). Die zunehmenden Prävalenzen des Metabolischen Syndroms und der aIOS lassen kausale Beziehungen vermuten.

9) NCEP-ATP-III = Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III) Adult Treatment Panel (ATP)

10) IDF = Metabolic syndrome - International Diabetes Federation | IDF Synonym: Homeostasis Model Assessment

4.5.3 Die Bedeutung des Glucosestoffwechsels

Nach Angaben der Pocket Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Kardiologie–Herz- und Kreislaufforschung e.V. unter Mitarbeit u.a. der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (Juni 2007), beträgt die Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland ca. 8% und nimmt im höheren Lebensalter zu. Die orale Glukosebelastung mit 75 g (nach einer Nüchternperiode von mindestens 8 Stunden) deckt durch die Kombination von Nüchternglukose und 2-Stunden-Wert (OGTT) eine um 50% höhere Prävalenz auf (Evidenzgrad B)¹¹. Zwischen dem 40- und 60. Lebensjahr sind mehr Männer als Frauen betroffen, ab dem 60. Lebensjahr mehr Frauen als Männer. Dank ausreichender Therapiemöglichkeiten lässt sich der Blutzuckerspiegel kontrolliert absenken, dennoch geht die Krankheit bei gleichzeitig gestiegener Lebenserwartung mit einer unverändert hohen Zahl an Komplikationen und Spätfolgen einher. Im Vordergrund stehen die Mikro- und Makroangiopathien sowie Polyneuropathien in Form von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Retinopathie, Nephropathie und diabetischem Fuß. Das Erblindungsrisiko ist im Vergleich zur gesunden Bevölkerung ca. 5mal höher, das Myokardinfarktrisiko 3 bis 6mal höher und das Risiko einer Amputation der unteren Extremitäten ist 22fach erhöht. Der infolge der Hyperglykämie und Hyperlipidämie auftretende oxidative Stress (siehe 4.2 Oxidativer und nitrosativer Stress) gilt beim Diabetes als kennzeichnend. Durch die schnelle Oxidation von Glukose und den bei der Proteinglykosylierung gebildeten Advanced Glycation Endproducts (AGEs) (Abbildung 14), kommt es zur permanenten Bildung

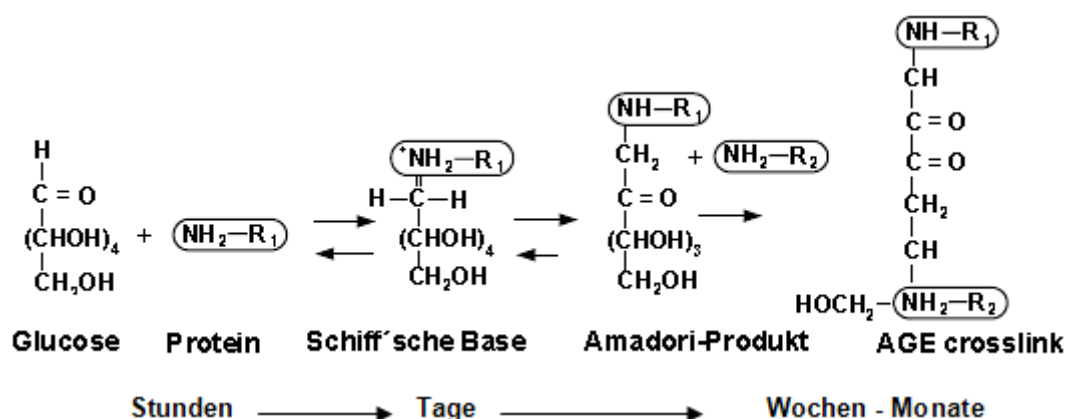


Abbildung 14 Entstehungsweg der AGEs. In einer nichtenzymatischen Reaktion bildet Glucose mit Proteinen eine Schiff'sche Base. Durch Umlagerung entsteht ein wesentlich stabileres Amadori-Produkt, welches sich mit anderen Amadori-Produkten zu AGEs zusammenschließt. Die AGEs bilden nun nicht mehr spaltbare AGE Quervernetzungen aus. (Modifiziert nach Nawroth, P.P. et al. 1999)

11) Daten aus einer randomisierten Studie oder mehreren großen nicht randomisierten Studien

reaktiver Sauerstoffspezies. AGEs entstehen durch die Reaktion von Aminosäuren und reduzierenden Zuckern (Maillard-Reaktion). In einer nichtenzymatischen Reaktion zwischen Glukose und wird eine Schiff'sche Base gebildet. Ausgangsstoffe für diese Reaktion sind Glucose und einer freien reaktiven Protein-Aminogruppe. Diese Reaktion vollzieht sich innerhalb von Minuten bis Stunden, ist hochreversibel, da die Schiff'sche Base eine sehr instabile Verbindung ist (Ulrich P, Cerami A 2001). Wie viel Schiff'sche Base gebildet wird, ist direkt von der Glucosekonzentration abhängig. Wird der Reaktion Glukose entzogen oder deren Konzentration verringert, zerfällt diese innerhalb weniger Minuten (Hypothesis C 1985). Geht die Reaktion allerdings weiter, lagert sich die instabile Schiff'sche Base zu dem weitaus stabileren, weil weniger reversiblen, Amadori-Produkt um. Die primären Amadori-Produkte reagieren zu Advanced Glycation Endproducts (AGE), die sich mit anderen Proteinen quervernetzen und irreversibel sind. Ein zur Therapiekontrolle von Diabetikern häufig geprüftes Amadori-Produkt ist das Hb1Ac, welches ein Addukt aus Glucose und der N-terminalen Valin-Aminogruppe der β -Kette des Hämoglobins darstellt und eine Aussage über den Glucosespiegel im Blut über die letzten Wochen zulässt (Koenig R et al. 1976).

Dass Diabetes ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung von Hörstörungen sein könnte, wurde in der online-Ausgabe der „Annals of Internal Medicine“ im Juni 2008 publiziert (Bainbridge KE et al.).

Diese Studie stützte sich auf Daten des National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), mit dem sich die US-Centers of Disease Control and Prevention regelmäßig einen Überblick über den Gesundheitszustand der Bevölkerung verschaffen. 5.140 Teilnehmer im Alter von 20 bis 69 Jahren wurden in den Jahren 1999 bis 2004 tonaudiometrisch untersucht. Im Ergebnis hatten in den unteren und mittleren Frequenzen (0,5; 1,0 und 2,0 kHz) 21% der Typ I- und Typ II-Diabetiker eine leichte bis mittelschwere Hörstörung gegenüber 9% der Nichtdiabetiker. Im oberen Frequenzbereich (3,0; 4,0; 6,0 und 8,0 kHz) wurde bei 54% der Diabetiker leichte bis mittelschwere Hörstörungen gegenüber 32% bei Nichtdiabetikern festgestellt. Eine leichte bis

mittelschwere Hörstörung war identisch mit dem Vorschlag der europäischen Expertengruppe (EU Concerted Action on Genetics of Hearing Impairments) definiert als eine Hörschwelle von 25 Dezibel, was in der Regel zu leichten Problemen beim Verstehen von Sprache in normaler Lautstärke führt. Ein Teil der Unterschiede konnte auf andere Faktoren wie Lärmexposition, Einnahme ototoxischer Medikamente und Rauchen zurückgeführt werden. Nach statistischer Bereinigung dieser Faktoren blieb eine Odds Ratio von 1,82 (95-Prozent-Konfidenzintervall 1,27-2,60) für Hörstörungen in den unteren und mittleren Frequenzen und eine Odds Ratio von 2,16 (1,47-3,18) für Hörstörungen im oberen Frequenzbereich bestehen. Die Ergebnisse waren geschlechtsunabhängig, galten für alle ethnischen Untergruppen, unabhängig von Ausbildung und Einkommen der Diabetiker in allen Altersgruppen (Quelle: Ann Intern Med; 2008 Jun 16 [Epub ahead of print]).

Die Bedeutung der Insulinresistenz (IR) scheint gegenwärtig in der ärztlichen Praxis erheblich unterschätzt zu werden. Die Folgen der IR sind nicht nur im Zusammenwirken mit der Dyslipidämie und der Hypertonie zu sehen, die zu Mikro- und Makroangiopathien führen und somit das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) signifikant erhöhen. Nach MOLTZ (2005) ist die Insulinresistenz ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von Adipositas, Metabolischem Syndrom, Diabetes mellitus Typ II und zerebrovaskulären Erkrankungen.

4.5.4 Die Bedeutung der essentiellen Hypertonie

Die Folgen der essentiellen Hypertonie sind Elastizitätsverlust und Gefäßwandverdickung. Versteifte Gefäße haben histologisch einen größeren Anteil kollagener Fasern und Veränderungen ihrer elastischen Strukturen. Im Endothel werden hämodynamische (Längsdehnung [Shearstress], so wie Querdehnung [radialer Gefäßwandstress]) als physikalische Folge der pulsatilen Strömung und der sich dabei veränderten Fließgeschwindigkeit) und biochemischen (Katecholamine, Angiotensin-II, Vasopressin und Endothelin) Signale transformiert. Diese regen die Bildung autokriner Wachstumsfaktoren der glatten Gefäßmuskulzellen an, wie z.B. Insulin-like Growth Factor (IGF-1), Fibroblast

Growth Factor (FGF), Platelet Derived Growth Factor (PDGF), die daraufhin hypertrophieren. Verdoppelt sich die normale Längsdehnung der Gefäße (Shearstress) von ca. 10%, setzt eine massive Produktion von Wachstumsfaktoren ein. Hämodynamische Folgen sind die Erhöhung des Gefäßwandtonus (vaso-konstringierende Katecholamine, Angiotensin-II, Vasopressin, Endothelin), Verminderung des intravasalen Volumens mit Druckanstieg auf dessen Inhalt, wodurch der Shearstress und radiale Gefäßwandstress steigen und in einem Circulus vitiosus die Zunahme von Gefäßwandsteifigkeit und –hypertrophie mit dem Ergebnis auch einer Zunahme der Pulswellengeschwindigkeit (pulse wave velocity) erfolgen. Dies bewirkt wiederum, dass die pulse wave velocity, die in der Aorta von ca. 5-6 m/sec auf 12-15 m/sec zunehmen kann, eine Veränderung der Pulswellenreflexion (Abbildung 15) erzeugt, die sich mit

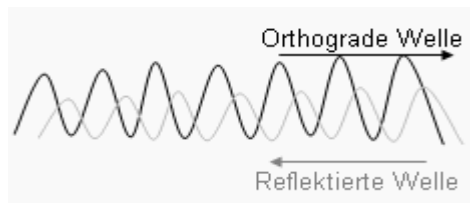


Abbildung 15 Pulswelle und Reflexionswelle

der cardial-generierten orthograden Druckwelle zum Teil schon in der späten Systole überlagert und zu einer Zunahme der Blutdruckamplitude (Puls Pressure) führt. Im pathophysiologischen Brennpunkt steht das Gefäßendothel, dessen Wandrezeptoren über eine intrazelluläre Ca^{++} Stimulation Guanethidin zu Arginin umgewandelt und eine Abspaltung von NO bewirken. Dieses entstehende NO wirkt an der glatten Muskelzelle relaxierend und gilt als die wichtigste im Endothel gebildete und wieder abgebaute Substanz. Darüber hinaus werden weitere vom NO unabhängige vasoaktive Substanzen exprimiert: ein vaso-dilatierenden endothelial hyperpolarisierenden Faktor (EDHF), Prostaglandine (PGI_2), das vasokonstringierende Endothelin und andere Faktoren, so wie Angiotensin-II und Sauerstoffradikale, die im Rahmen des oxydativen Zellstoffwechsels produziert werden (siehe Kap. 4.2 Oxydativer und nitrosativer Stress). Bei Überschussbildung derartiger ROS, dem oxidativem Stress, werden über komplexe Reaktionswege proinflamm-

matorische Proteine, wie das vaskuläre Zelladhäsionsprotein-1 und das Monozytenchemotaktische Protein-1 (MCP-1) gebildet, die in der Atherogenese eine entscheidende Rolle spielen. Zum anderen mindert der oxidative Stress die Bioverfügbarkeit von NO, fördert die Lipid-oxidation und wie erwähnt die proinflammatorische Prozesse und Atherogenese. *Für die Hirnarterien und damit auch für die Minderperfusion von Hirnarealen incl. der Versorgung des Innenohres ist die Hypertonie der bedeutendste Risikofaktor. Minderperfusion kann zu neurologischen Schäden führen, nicht nur bei Totalverschlüssen sondern bereits schon bei Verminderung des Blutflusses. Kollaterale Zirkulationen sind im Hirn breit angelegt. Daher führen Totalverschlüsse oder arteriosklerotische Gefäßverengungen im Gehirn in der Regel zu einer breiten unterversorgten Zone.*

Hypertonie führt auch im Gehirn zu atherogenen Veränderungen der kleinen und großen Gefäße. Es ist bekannt, dass die Schädigung oder der Verschluss durch Mikroatherome von <1 mm kleinen penetrierenden Arterien zu lakunären Infarkten und TIA (transitorisch ischämische Attacke) führen kann. Die kleinen intrazerebralen Arterien verengen durch Hypertrophie der Media ihre Innendurchmesser und verringern dadurch ihren Blutfluss. Aufgrund dieser Hypoperfusion bilden sich Lakunen in der periventrikulären weißen Masse. Bei lang bestehender Hypertonie findet sich bei allen Patienten im MRT eine subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie.

4.5.5 Die Bedeutung der Fettstoffwechselstörungen

Unter Fettstoffwechselstörungen werden unterschiedliche Erkrankungen verstanden, die mit einem erhöhten Gesamtcholesterin und/oder Triglyzeridwert, sowie auch einem verändertem Lipoproteinmuster einhergehen. *Sie gelten als wichtigster Risikofaktor der (koronaren) Atherogenese.* Fette bestehen aus Lipiden (Cholesterin, Triglyzeriden, Phospholipiden) und sog. Apolipoproteinen. Ihr Transport im Blut erfolgt als hochmolekulare, wasserlösliche Komplexe, den sog. Lipoproteinen. Je nach ihrem Verhältnis von Lipiden zu Proteinen, werden die Lipoproteine in verschiedene Dichteklassen (das spezifische Gewicht von Lipiden liegt deutlich unter dem von Proteinen) eingeteilt. Man unterscheidet vier

Hauptdichteklassen (Tabelle 5). Unter den Fettstoffwechselstörungen

Chylomikronen	Werden im Darm gebildet, größte Partikel (80-500nm). Transportieren vorwiegend exogene Triglyzeride. Lipidanteil 98–99%.
(VLDL)	(= very low-density Lipoproteine). Werden in der Leber gebildet (30-80 nm). Transportieren den Hauptanteil der endogenen Triglyzeride. Bestehen zu 89–94% aus Lipiden.
LDL	(= low-density Lipoproteine). Transportieren den Hauptteil des Cholesterins im Blut. Entstehen als Stoffwechselprodukt in einer metabolischen Kaskade aus VLDL und enthalten zu 75% Lipide. Man unterteilt unterschiedliche Dichteklassen (Größe), kleinere LDL sind leichter modifizierbar und mehr atherogen; hohe Atherogenität (vor allem nach Modifikation).
HDL	(= high-density Lipoproteine) Deren Vorläufermoleküle werden von Darm und Leber gebildet. Können Cholesterin aus Zellen zur Leber transportieren. Enthalten zu 50% Lipide; eher gefäßprotektiv.

Tabelle 5 Einteilung der Lipoproteine in verschiedene Dichteklassen

werden verschiedene Formen differenziert, die hier nur kurz erwähnt werden sollen: Die Hypertriglyceridämie (familiäre Hypertriglyceridämie, Prävalenz 1:250), die familiäre Dysbetalipoproteinämie (Quotient Cholesterin/Triglyzeride von 0,7-1,3); die Hypercholesterinämie (familiäres defektes Apolipoprotein B-100) mit ihren Unterformen

- a) Mutationen im LDL-Rezeptor mit Cholesterinspiegels >500 mg/dl;
- b) Mutationen im Apo B100-Gen assoziiert mit mäßiger Erhöhung des Cholesterinspiegels.

Heterozygote Träger haben Cholesterinwerten von 200-450 mg/dl, homozygote Merkmalsträger haben Werte über 450 mg/dl.

Das Apo B100-Gen ist auf Chromosom 2p23-p24 lokalisiert. Die beiden häufigsten Mutationen des Apo B100-Gens sind Apo B Arg3500Gln (R3500Q) und Apo B Arg3531Cys (R3531C). Häufigkeit: R3500Q = 1:500, R3531C = 1:3.000. Die häufigste Hypercholesterinämie in der täglichen Praxis ist die Polygene Hypercholesterinämie (Häufigste Polymorphismus im Apo E, Erbgang autosomal dominant, Häufigkeit: 1:100).

Eine Lipoprotein A Hyperlipoproteinämie begünstigt die Entwicklung arteriosklerotischer Veränderungen der Gefäßwände, beeinflusst die Blutgerinnung und fördert die Neigung zur Thrombosebildung. Lipoprotein

(a) ist ein von allen anderen Lipidparametern unabhängiger Risikofaktor für Arteriosklerose. Der Lp (a)-Spiegel bleibt bei jedem Menschen ein Leben lang nahezu konstant, da Lp (a) in der Leber in fast immer der gleichen Menge produziert wird (Clodi M).

In den Industrieländern ist die Hypercholesterinämie als Fettstoffwechselstörung durch die Über- und Fehlernährung bei insgesamt unzureichender Bewegung zur Volkskrankheit geworden. In diesen Ländern, die eine hohe Myokardinfarktrate aufweisen, liegen die durchschnittlichen Cholesterinwerte um 220 mg/dl, während in Ländern mit niedrigen Myokardinfarktraten der mittlere Cholesterinwert im Schnitt ca. unter 160 mg/dl liegt. Die Grenzwerte für die definierte Hypercholesterinämie werden bei ca. 200 mg/dl angenommen, da ein darüberliegender Cholesterinspiegel mit der Entwicklung einer Arteriosklerose assoziiert wird. Dieser Grenzwert wird je nach gleichzeitig vorliegenden Risikofaktoren nach unten korrigiert, gemäß der grundlegenden Richtlinien der NCEP III, die auch von den europäischen und deutschen Gesellschaften akzeptiert wurden.

Die nachfolgende Tabelle 6 beschreibt die Zielwerte der Deutschen Gefäßliga für die Behandlung von Fettstoffwechselstörungen in Abhängigkeit von Risikofaktoren.

Lipid	Zielwerte, wenn kein weiterer Risikofaktor vorliegt	Zielwerte, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen	Zielwerte, wenn Zeichen von Arteriosklerose oder koronarer Herzkrankheit vorliegen
Gesamtcholesterin	<250 mg/dl <6,5 mmol/l	<200 mg/dl <5 mmol/l	<180 mg/dl <4,5 mmol/l
LDL-Cholesterin	<=160 mg/dl <4 mmol/l	<=130 mg/dl <3,5 mmol/l	<=100 mg/dl <=2,5 mmol/l
HDL-Cholesterin	>40 mg/dl >1 mmol/l	>40 mg/dl >1 mmol/l	>40 mg/dl >1 mmol/l
Triglyzeride	<=150 mg/dl <2 mmol/l	<=150 mg/dl <2 mmol/l	<=150 mg/dl <=2 mmol/l

Tabelle 6 Zielwerte für die Behandlung von Fettstoffwechselstörungen.

Nach den erwähnten Richtlinien der NCEP III, werden drei gestaffelte Risikogruppen (Tabelle 7) unterschieden, wobei das Hauptkriterium die

Höhe des LDL-Cholesterins ist.

Gruppe 1

Patienten, die bereits eine KHK entwickelt haben oder ein vergleichbares Risiko aufweisen (dazu zählt z.B. auch der Diabetes mellitus). Das 10-Jahres-Risiko für ein kardiales Ereignis liegt hier bei >20 %.

Empfehlungen: bei LDL-Werten > 100 mg/dl ☐ Lebensstiländerungen
(Ernährung, Bewegung);

bei LDL-Werten > 130 mg/dl medikamentöse

Therapie mit dem Ziel-Wert < 100 mg/dl.

Gruppe 2

Patienten, mit mindestens zwei Risikofaktoren

Empfehlung: bei LDL-Werten > 130 mg/dl ☐ Lebensstiländerungen;
bei LDL-Werten > 130 mg/dl oder 160 mg/dl (abhängig von der
spezifischen Risikoberechnung) ☐ medikamentöse Therapie

mit

dem Ziel-Wert < 130 mg/dl.

Gruppe 3

Patienten, die weniger als zwei Risikofaktoren aufweisen.

Empfehlung: bei LDL-Werten > 160 mg/dl ☐ Lebensstiländerung und
medikamentöse Therapie,
bei LDL-Werten ab 190 mg/dl ☐ medikamentöse Therapie

Tabelle 7 Drei gestaffelte Risikogruppen (Hauptkriterium ist die Höhe des LDL-Cholesterins) nach den Richtlinien der NCEP III

Als Risikofaktoren gelten: Rauchen, Hypertonie > 140/90 mmHg oder eine aktuelle hypertensive Behandlung, niedriges HDL-Cholesterin (<40 mg/dl), Familiäre KHK-Erkrankungen bei männlichen Verwandten ersten Grades unter 55 Jahren oder weiblichen Verwandten ersten Grades unter 65 Jahren), Lebensalter (Männer über 45, Frauen über 55 Jahre).

Als Lebensstiländerungen werden empfohlen:

Reduktion des Verzehrs gesättigter Fettsäuren (<7 % der Gesamtkalorien) und Cholesterins, Nichtmedikamentöse Therapieoptionen zur LDL-Senkung (z.B. pflanzliche Sterole (2 g/Tag) etc.), Gewichtsreduktion und erhöhte körperliche Betätigung.

Das National Institute of Health, USA, differenziert die Ziel-Bereiche noch nach Altersklassen und Geschlecht (Tabelle 8). Zusammenfassend gelten die bekannten Risikofaktoren wie Adipositas, Hypertonie, Hyperlipidämie, erhöhte Insulinresistenz, Rauchen, Hyper-homocysteinämie, Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem aktivierende Faktoren als Auslöser von Redoxprozessen, die gemeinsam mit dem damit verbundenen oxydativen

Stress zur maßgeblichen Entwicklung von Gefäßwandschäden führen. Minderperfusion und die durch die genannten Risikoerkrankungen ausgelösten Entzündungskaskaden nehmen in unterschiedlichem und noch nicht genau bekanntem Ausmaß Einfluss auf die Epigenetik (genetische Schalter) und können zu Fehlern in der Expression (Snips) führen.

Alter	Gesamtcholesterin		LDL-Cholesterin		HDL-Cholesterin	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
19	113 - 197	120 - 203	62 - 130	59 - 137	30 - 63	35 - 74
29	133 - 244	130 - 229	70 - 165	71 - 164	31 - 63	37 - 83
39	146 - 270	141 - 245	81 - 189	75 - 172	29 - 62	34 - 82
49	158 - 276	152 - 268	98 - 202	79 - 186	30 - 64	34 - 87
59	156 - 276	169 - 294	88 - 203	89 - 210	28 - 71	37 - 91
69	158 - 274	171 - 197	98 - 210	92 - 221	30 - 78	35 - 98
≥70	151 - 270	167 - 288	80 - 186	96 - 206	31 - 75	33 - 92
Quelle: National Institute of Health, USA						

Tabelle 8: Alters- und Geschlechtsdifferenzierung der Cholesterinwerte nach Angaben des National Institute of Health, USA

Die molekularbiologische Forschung hat zu einer enormen Wissenserweiterung über die Ursachen verschiedener Arten angeborener und erworbener Innenohrschwerhörigkeit geführt, die letztlich eine neue Qualität und einen Paradigmenwandel herbeigeführt haben. Insbesondere mussten die Vorstellungen über die Durchblutungsstörungen bei Schwerhörigkeit als überwiegende Ursache aufgegeben werden. *Es wurde endgültig akzeptiert, dass Durchblutungsstörungen als alleiniges Äquivalent chronischer cochleärer Perzeptionsschwerhörigkeit nicht ausreichend dokumentiert sind* (Böhme G 1987), mit Ausnahme einer Subpopulation von Schwerhörigen, die einem pathologischen LDL/HDL-Quotienten als Hinweis eines bestehenden Arteriosklerosisrisikos (Lehnhardt E 1984) aufweisen.

5 Die Molekularbiologie des Innenohrs

In diesem Kapitel kann nur eine kurze Übersicht über die wichtigsten Aspekte der Molekularbiologie des Innenohrs gegeben werden, die weit entfernt von jeglichem Anspruch auf Vollständigkeit bleiben muss. Wenn es allerdings damit bereits gelingt, deutlich werden zu lassen, wie ungemein komplex der Vorgang des intakten Hörens ist und das dieser bereits durch „kleinste“ Störungen, nämlich solchen, die sich auf molekularer Ebene zutragen, gravierend beeinträchtigt werden kann, wäre das Ziel zum aktuellen Verständnis beizutragen, schon erreicht. Derartige Störungen betreffen „die fein abgestimmte differenzielle Expression der verschiedenen teilweise auf die distinkten Anforderungen der Sinnesfunktion spezialisierten Ionenkanäle, Transporter und Rezeptoren“ (M. Knipper 2002). Darauf weisen eine zunehmende Anzahl definierter genetischer Defekte beim Menschen, aber auch im Tiermodell hin. Nach Knipper könnten sich in absehbarer Zeit „genetisch bedingte Defekte, hormonelle und trophische Störungen während der Entwicklung des Hörorgans, aber auch Störungen im maturen oder alternden Hörorgan kausal korreliert mit Fehlentwicklung dieser Innenohr Membranproteine erweisen“. Zukünftig könnten Ionenkanäle als gut zugängliche Zielmoleküle für Pharmaka und Ionenkanal-Antagonisten neben gentherapeutischen Maßnahmen das Spektrum der Behandlung von IOS erweitern. Ob es bereits Möglichkeiten zur Prävention, im primären- wie im sekundären Präventionsbereich gibt und worin diese bestehen könnten, soll durch die später darzulegende eigene Praxisstudie zu diskutieren sein.

5.1 Ionenfluss im Corti-Organ

Die mechanoelektrische Transduktion ist abhängig von der strukturellen Integrität der sensorischen Haarzellen und Stereozilien, die wiederum vom Aufbau des Zytoskeletts und der umgebenden Extrazellulärmatrix abhängen. Vor allem in den Zellmembranen der Stria vascularis und der Haarzellen sind funktionelle Proteinbausteine zur Bildung von Ionenkanälen unabdingbar. Ionenkanäle bestehen aus porenbildenden Trans-

membranproteinen, die elektrisch geladenen Teilchen (Ionen) das Passieren von Biomembranen ermöglichen. Der Transport erfolgt dabei entlang des bestehenden elektrochemischen Gradienten (dem Konzentrations- und Potentialgefälle). Die hohe Kaliumkonzentration der Endolymphe treibt den Ionenfluss durch den Transduktionskanal der Stereozilien der Haarzellen. In der Abbildung 16 ist der Kalium-Recyclingweg aus der Endolymphe über Transporter und Ionenkanäle in Deiterssche Stützzellen sowie Kommunikationskanäle und Kalium-Kanäle in Stützzellen und Fibrozyten des spiralen Ligamentes in Richtung Stria vascularis dargestellt (siehe Pfeile in Abbildung 16; 1-5). In die ionische Homöostase der Cochlea sind allein für den K^+ -Recyclingweg zahlreiche Gene involviert. Das hohe K^+ -Potential der Endolymphe wird aufrecht erhalten durch Abgabe von Kaliumionen aus der Stria vascularis über die von **KCNQ1** und **KCNE1** kodierten Kanäle. In der Stria vascularis wird das Kalium über Na-K-ATPasen und einen K-Na-Chlorid-Kotransporter, **NKCC1** (Wangemann et al. 1995), die in der lateralen Membran der Basalzellen lokalisiert sind (über die Intermedialzellen in die Marginalzellen) gepumpt. Hinweise auf die Expression eines auswärtsgerichtenden Spannungsabhängigen Kalium-Kanals vom **Kv3.4-Typ B** (So et al. 2001) sowie eines sogenannten K-Kanals (auch Maxi- K^+ -Kanal, **KCNMA1**). Der BK-Kanal wird vom **Slo-Gen** kodiert.

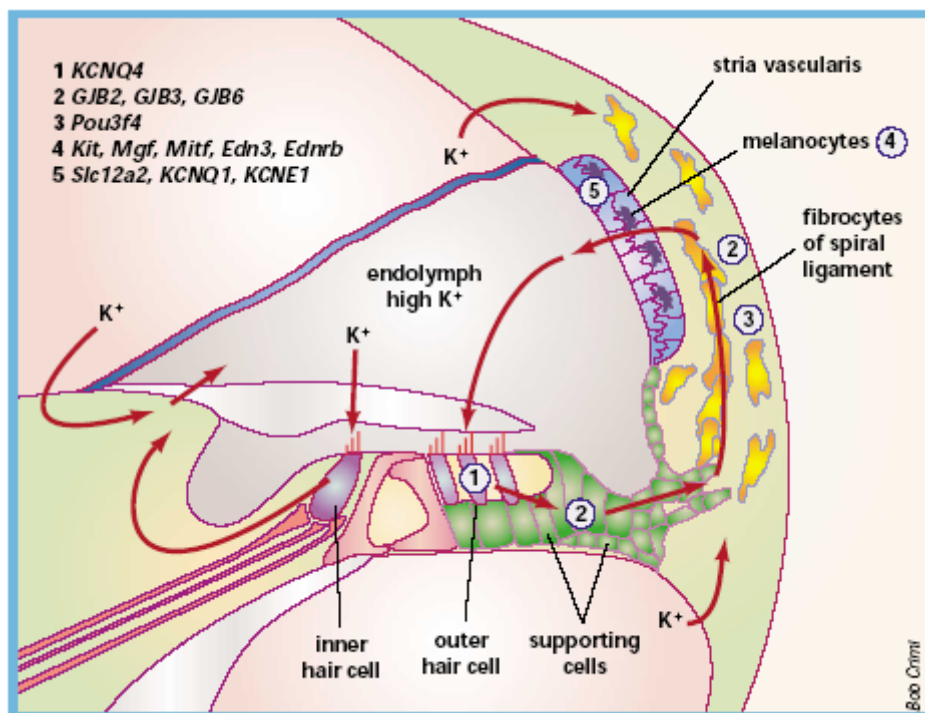


Abbildung 16 Der Kalium-Recyclingwege und die beteiligten molekularbiologischen Strukturen -45

Der NKCC1-Transporter wird vom **Slc12a2 Gen** (Abbildung 17) exprimiert. In der innen liegenden Membran der Basalzellen der Stria vascularis gibt

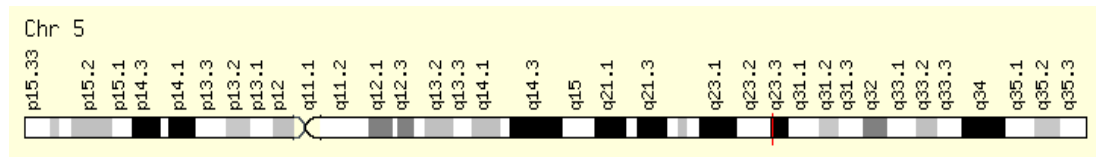


Abbildung 17 Lokalisation des Slc12a2 Gens auf Chromosom 5

es beide, Kv3.4-Typ und der BK-Kanal, (Maxi-K+-Kanal, KCNMA) sind am Transport von Kalium in den Intermediärraum der Stria vascularis beteiligt, dem zellulären Substrat, in dem das endocochleäre Potential generiert wird. Der Chlorid-Rücktransport in den Intermediärraum erfolgt durch einen Cl⁻-Kanal, C1C-K1 (Ando and Tacheuchi 2000). Das durch den Kalium-Einstrom entstehende positive Potential in den Marginalzellen reicht auf diese Weise aus, um Kalium nun letztlich passiv durch Kalium-Kanäle vom KCNQ1-Typ und KCNE 1-Typ (minK oder Isk) über die apikale Membran der Marginalzellen in die Endolymphe zu treiben (Ty et al. 1999). Mutationen in KCNQ1 verursachen letale Distorsionen im kardialen Aktionspotential, das sogenannte long QT-Syndrom (LQTS).

Zusätzliche Mutationen im KCNQ1 führen zur kongenitalen Taubheit mit Verlust des endocochleären Potentials (Schulze-Bahr et al. 1997; Neyroud et al. 1997, Tyson et al. 1997; Letts et al. 2000). Beide Syndrome werden auch Jervell und Lange-Nielsen Syndrom (JLN) genannt. In KCNE1 Gen-delitierten Mausmutanten ist die Kalium-Sekretion in die Endolymphe gestört (Vetter et al. 1996). Die Scala Media kollabiert kurz nach Geburt, die Haarzellen degenerieren (Vetter et al. 1996), ganz vergleichbar wie man es in JLN Syndrom Patienten findet.

Des Weiteren spielen bei der Aufrechterhaltung der Homöostase die Expression eines Kalium–Chlorid-Kotransporters, KCC4, in den Deitersschen Stützzellen eine Rolle, der den K⁺-Ionen Auswurf gewährleistet, wie auch ein, in der lateralen Wand unterhalb der Stria vascularis exprimiertes Transmembranprotein Pendrin, ein Jodid/Chlorid dessen kodierendes **PDS-Gen** auf Chromosom 7q31 lokalisiert wurde. Mutationen des KCC4-Transporters führen im Mausmodell zu einer progressiven Taubheit, im Sinne eines schnellen Haarzellverlustes mit Hörfunktionsbeginn und einer renale tubuläre Azidose (Boettger et al.

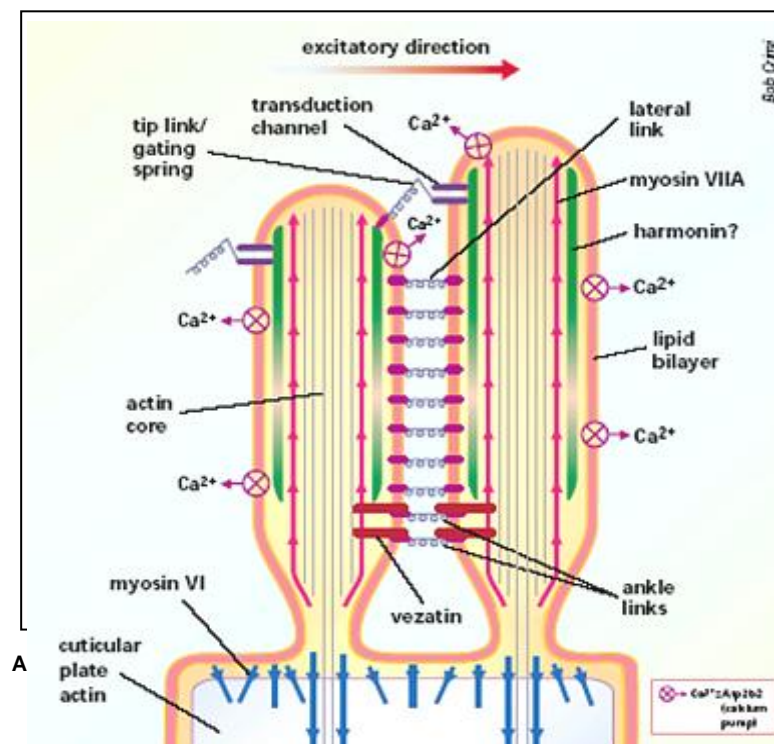
2002). Mutationen im PDS-Gen führen nachweislich zu autosomal rezessiver Taubheit beim Menschen (Everett 1997; Li et al. 1998). Werden die Stereozilien der Haarzellen bei einer Erregung ausgelenkt, fließen die Kaliumionen entlang ihrem elektro-chemischen Gradienten in die Haarzellen ein und depolarisieren (s. Abbildung 5c). Zur Wiederherstellung des Ruhepotentials werden sie durch KCNQ4 kodierte Kanäle wieder nach außen in die Stützzellen befördert. Von diesen erfolgt der K⁺-Iontentransport über Gap junctions, intrazelluläre Kommunikationskanäle, die aus assoziierten **Connexinen (GJB2, GJB3, GJB6)** bestehen und für Moleküle kleiner als 1000 kDa¹² ungehindert passierbar sind, zu den Fibrozyten des Ligamentum spirale und weiter über intrazelluläre Verbindungen an die Stria vascularis, in die sie aktiv unter ATP-Verbrauch gepumpt werden müssen. Dies wird durch eine Na-/K-ATPase, über die Perilymphe und aus den Haarzellen heraus direkt in die die von einem Na-/K-/Cl-Kotransporter, der durch das Slc12a2-Gen kodiert wird, unterstützt. Daneben gibt es noch Wege des K⁺-Recyclings Endolympe. Die Connexine werden spannungsabhängig reguliert. Mutierte Connexine verursachen heterozygot wie auch homozygot – nichtsyndromale Taubheit (Kelsell et al. 1997; Xia et al. 1998; Grifa et al. 1999). Für Taubheit bei **DFNA 2** wird Connexin 31 (GJB3), das in der Cochlea und im auditorischen Nerven exprimiert wird und auf Chromosom 1p34 lokalisiert ist, verantwortlich gemacht (Xia et al. 1998). Connexin 26 (GJB2) und Connexin 30 (GJB6), in Stützzellen und Fibrozyten des Spiralligaments exprimiert, beide lokalisiert auf Chromosom 13q12, werden für die Taubheit bei DFNB1-Patienten (GJB2) bzw. DFNA3-Patienten (GJB6) verantwortlich gemacht. Auswärtsgerichtete, spannungsabhängige Kv-Kanäle (Abbildung 18) sind hier für die Regulation des Ruhepotentials verantwortlich. SO beschreibt (So et al. 2001) Kv3.1b-Kanaluntereinheiten in Typ I, III und IV Fibrozyten und in suprachiasmatischen Fibrozyten in der cochleären lateralen Wand.

¹² Dalton (Einheitenzeichen: Da) ist eine nach dem englischen Naturforscher John Dalton benannte, nicht SI-konforme Masseinheit, die vor allem in der Biochemie verwendet wird und in den USA auch in der organischen Chemie gebraucht wird. Das Dalton ist – wie auch die atomare Masseneinheit (u) – festgelegt auf genau 1/12 der Masse des Kohlenstoff-Isotops ¹²C und entspricht damit annähernd der Masse des Wasserstoff-Isotops ¹H (1,00794 u). **1 Dalton = 1,6601 x 10⁻²⁷ kg**

Kv 3.4-Subtypen werden in Typ I Fibrozyten, im spiralen Ligament, in Interdentalzellen und Stützzellen nachgewiesen (So et al. 2001). Die sogenannten ether a go-go K⁺-Kanäle (eag) gehören zur Familie der **eag like K⁺ Gene (elk)**. Die Klonierung des humanen **eagKanal HERG (human eag related gene)** ist auf Chromosom 1q32-41 lokalisiert worden (Occhiodoro et al. 1998). Seine Mutationen im HERG werden ursächlich für die Taubheit bei Patienten mit LQTS-Syndrom (prolongation of the cardiac repolarization time) verantwortlich gemacht (Curran et al. 1995). Mutationen im **Gen Atp6B1** führen zum Ausfall H⁺-ATPase–Atp6B1, die in den Interdentalzellen des Limbus exprimiert wird (**Abbildung 16; 7**) und damit zur Taubheit und tubulären Nierenazidose (Karet et al. 1999). Ein epithelialer Na⁺-Kanal (ENAC) scheint am Rücktransport von Na⁺ aus der Endolymphe über die Deiters- und Claudius Zellen beteiligt zu sein (Gründer et al. 2001). Beim Menschen sind bisher keine Funktionsausfälle dieser Kanalgruppe bekannt geworden.

5.2 Molekulare Strukturen der Haarzellen

Für die korrekte Verankerung der Stereozilien mit den Haarzellen ist die **Gruppe der Myosine** (Abbildung 18) verantwortlich. Das Myosin VI verhindert eine Stereozilienfusion an der Basis. Myosin VIa interagiert mit Harmonin und Vezatin und erhält die Organisation der Stereozilien aufrecht (Schutz vor Fusionen). Myosin XV ist an der Aktinpolymerisation



in den Stereozilien beteiligt und regelt deren exakte Länge. Mutationen an einem der Myosine führen zur Desorganisation der Stereozilienbündel. Für die Signaltransduktion der äußeren und inneren Haarzellen sind neben den Myosinen zahlreiche weitere Strukturen (Abbildung 19) essentiell. Die äußeren und inneren Haarzellen tragen ein Bündel von Stereozilien, das in eine bevorzugte Richtung gebogen wird, womit die Öffnung von Ionen-Kanälen in den Tip-links der Stereozilien bewirkt und die Depolarisierung der Haarzellen initiiert wird (siehe 2.1 Die Physiologie des Hörens). Der Mechano-Transducer Kanal ist ein nicht-selektiver Ionenkanal für wahrscheinlich K^+ - und Ca^{2+} -Ionen. In den Stereozilien wird eine Ca^{2+} ATPase exprimiert, die vom **Atp2b2 Gen** kodiert wird. Über diesen Mechanismus wird offenbar die Ca^{2+} Konzentration in den Stereozilien kontrolliert (Yamoah et al. 1998), die Ca^{2+} durch Modifizierung der Zytoskelett-Interaktionen die Steifheit der Stereozilien und damit die Öffnungswahrscheinlichkeit des Mechanotransducers verändert. Mutationen des Atp2b2 Gens sind mit dem Verlust des Ca^{2+} Transportproteins in den Haarzellen assoziiert und zeigen die molekulare

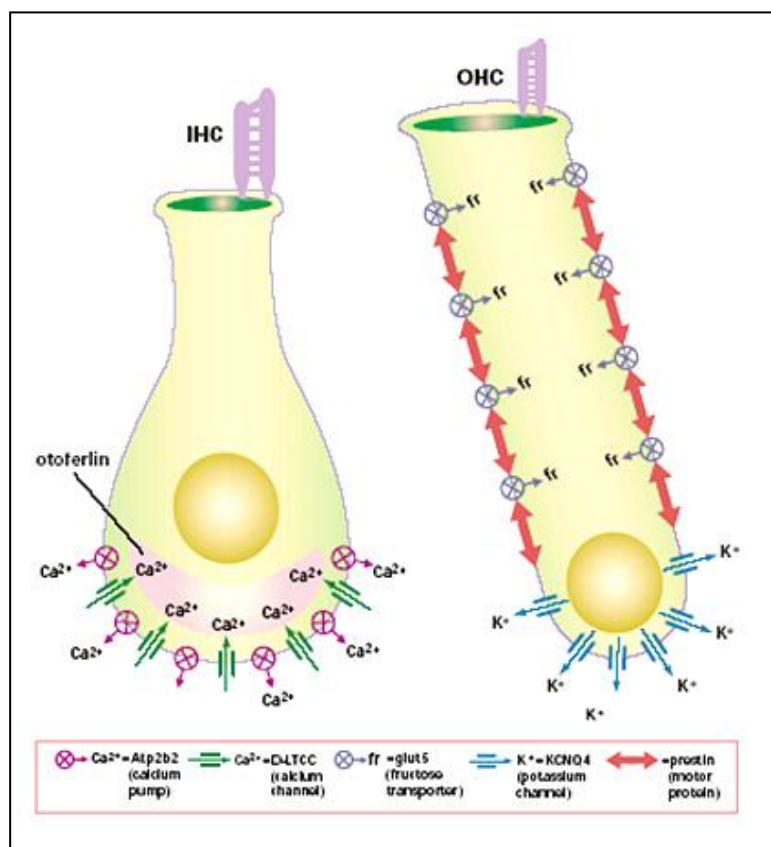


Abbildung 19 Lokalisation von Ca^{++} und K^+ -Kanäle, glut5, Prestin und Otoferlin an den Membranen der IHC und OHC

Identität der Pumpe als Atp2b2 Gen (Street et al. 1998; Kozel et al. 1998) in der tauben Waddler Mausmutante. In der Membran gelegene Calcium-Kanäle, die durch schnelle Aktivierung gezielt Neurotransmitter freigeben, werden durch Cacna1d kodiert. Das **Otoferlin-Gen** ist für das Recycling der synaptischen Vesikel der inneren Haarzellen notwendig. An den Konformationsänderungen der äußeren Haarzellen (OHC) sind zwei Moleküle beteiligt. Zum einen der durch glut5 kodierte Fructose-Transporter und zum anderen das in Kapitel 2.1 „Die Physiologie des Hörens“ erwähnte Prestin, das bei der Verstärkung der Wanderwelle durch die OHC eine Art Zellmotor darstellt. Die dabei auftretenden spannungsabhängigen aktiven Längenänderungen der OHC kommen dabei ohne ATP-Verbrauch aus. Am Beginn des sogenannten K⁺-Recyclings befindet sich ein K⁺-Kanal, der durch das **Gen KCNQ4** kodiert wird und zur Wiederherstellung des Ruhepotentials wichtig ist. Die in einer Reihe angeordneten inneren Haarzellen setzen durch die schallinduzierte Bewegungen der Basilarmembran den Neurotransmitter Glutamat frei und senden damit ein afferenten Reiz über die Dendriten der Spiralganglien Neurone via Hörnerv an die zentrale Verarbeitung. In den inneren Haarzellen sind es die L-type Ca²⁺-Kanäle (D-LTCC), die von Calcium-Kanal $\alpha 1 D$ (Cacna1d) kodiert werden (Platzer et al. 2000), während im ZNS N-, P- oder Q-Kalziumkanäle zur synaptischen Übertragung benutzt werden. Der Vorteil dieser Kanäle ist eine sehr schnelle Aktivierbarkeit und langsame Inaktivierung wodurch eine zeitlich präzise abgestimmte Transmitter Freisetzung gewährleisten. Anders als bei Mausmutanten, bei denen es kurz nach Hörfunktionsbeginn zur Degeneration erst der äußeren Haarzellen dann der inneren Haarzellen, gefolgt von der Degeneration der Spiralganglien Neurone (Platzer et al., 2000) kommt, ist eine Schädigung beim Menschen bei Fehlfunktion dieses Kanals nicht bekannt.

5.3 Hormonelle-, neuronale- und pH Feinsteuerungen

Das hochkomplexe System von Kanälen und Rezeptoren in der Stria Vascularis ist nicht nur sensibel für genetische Defekte, sondern unterliegt zusätzlich einer Feinsteuerung durch hormonelle, neuronale Einflüsse

und pH-Veränderungen. In der apikalen Membran der Marginalzellen wird die Kalium Sekretion über β -adrenerge Rezeptor-1-medierte Zellantworten und in der basolateralen Membran der Marginalzellen über Gs-Protein und cAMP-vermittelte Zellantworten kontrolliert, die direkt KCNE1-Kanäle stimulieren können (Sunose et al. 1997).

Bei Meniere Patienten wurden erhöhte Norepinephrine Werte gefunden, die durch Überstimulation der K^+ -Sekretion zur Entwicklung des endolymphatischen Hydrops beitragen könnten (Kimura 2000).

Bei Anwendung von β -adrenergen Antagonisten bei diesen Patienten wurden positive Effekte gesehen (Kimura 2000).

Eine Aktivierung von muscarinischen Rezeptoren vom Typ M3 und/oder M4, bedingen als metabotrope Rezeptoren über einen IP3-vermittelten Ca^{2+} Anstieg und eine Senkung von cAMP eine reduzierte Leitfähigkeit der K^+ -Kanäle (Wangemann 2002) und somit eine Reduzierung der K^+ Sekretion. Noch ist unklar welcher KCNQ-Kanal betroffen ist und ob der mAChR-Ligand Acetylcholin die Stria Vascularis über direkte Innervation oder über Transmitter Sekretion aus Haarzellprojektionen erreicht.

Es wurden α - und β -Östrogenrezeptoren in den Spiralganglien und der Stria vascularis bei menschlichen Feten mit Abortinduktion wegen XO (Gratton MA, Velazquez AE 2003), in den Hörbahnen und in den Strukturen, die für die Wasserregulation bedeutsam sind (Stenberg et al. 1999) gefunden. Östrogen wirkt offenbar über die Aktivierung des β -Östrogenrezeptor in den Marginalzellen (Stenberg et al. 2001) blockierend auf den KCNE1 in der apikalen Marginalzellmembran und ist dadurch in der Lage die K^+ Sekretion negativ zu beeinflussen (Lee et al. 2001). Es zeigte sich darüber hinaus, dass bereits leichteste pH-Senkungen die Sekretion von K^+ offenbar über Wirkungen auf die KCNE1/KCNQ 1 Kanäle stimulieren, während stärkere cytosolische pH-Senkungen die basolaterale Na^+ , K^+ -ATPase blockieren und dadurch letztlich die K^+ Sekretion erniedrigen (Wangemann 2002). Noch ist kein genetischer Hördefekt mit der chromosomalen Region der KV-Kanäle ausgemacht worden. Die bisher einzige Kv-Gen-Deletions-Mausmutante vom Kv3.1- Subtyp zeigt offenbar nur eine veränderte Schreckreaktion auf Schall nicht aber einen Zusammenbruch des endocochleären Potentials (Ho et al. 1997).

5.4 Die Nichtsyndromalen Hörstörungen (NSHL)

Die nichtsyndromalen Hörstörungen (NSHL = „non-syndromic hearing loss“) sind durch eine außergewöhnliche genetische Heterogenie gekennzeichnet. Das bedeutet, dass Veränderungen in unterschiedlichen Genen zu einem vergleichbaren Krankheitsbild führen können. Es wird geschätzt, dass Mutationen in bis zu 100 Genen für die Entwicklung der NSHL verantwortlich sein können (Morton NE 1991).

Durch so genannte positionelle Klonierungsansätze ist es im Wesentlichen gelungen, eine Reihe dieser beteiligten Gene zu identifizieren. Die zurzeit bekannten NSHL Gene und ihre chromosomale Lokalisation sind in Abbildung 20 dargestellt. Die umfassende Darstellung

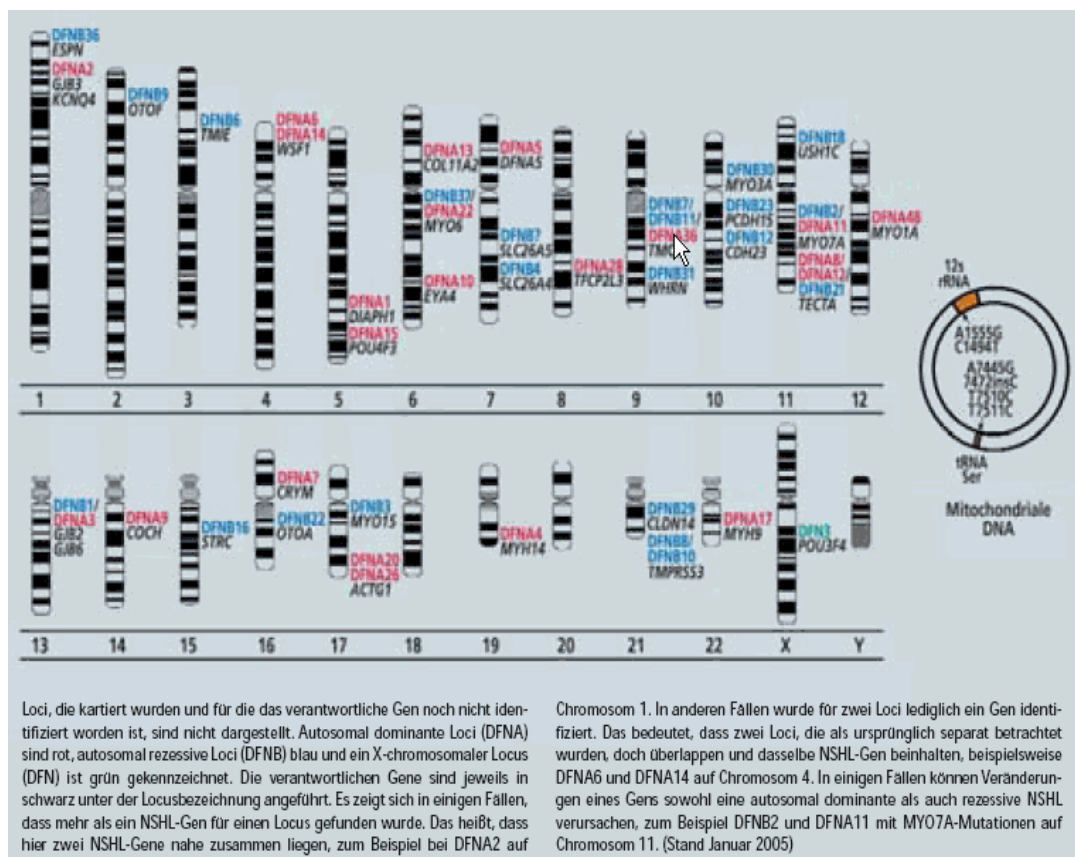


Abbildung 20 Die zurzeit bekannten NSHL Gene und ihre chromosomale Lokalisation (Stand Januar 2005) (Kubisch C. 2005).

aller Gene/Genprodukte und Loci findet man auf der „Hereditary Hearing Loss Homepage“ (webhost.ua.ac.be/hhh/). Trotz dieser Komplexität wurden wichtige physiologische Systeme deutlich.

Dazu zählen:

- die transkriptionelle Steuerung der Innenohrentwicklung
- der Energiehaushalt im Innenohr
- der spezifische Aufbau der Extrazellulärmatrix und Zytoskeletts
- die endocochleäre Ionenhomöostase.

In den Genen für die Transkriptionsfaktoren für NSHL und noch häufiger bei den syndromalen Hörstörungen wurden Mutationen gefunden.

Exemplarisch für die syndromale Hörstörung können Mutationen von **PAX3**, **MITF** und **SOX10** genannt werden, die bei verschiedenen Formen des Waardenburg-Syndroms zu finden sind, welches neben einer variablen Hörstörung auch durch Pigmentierungsstörungen, faziale Charakteristika und ein mögliches Megakolon gekennzeichnet ist (Read AP, Newton VE 1997).

Klonierte Gene für einige häufigere Syndrome, zu deren Symptomen Schwerhörigkeit gehört, wie auch klonierte Gene für nicht-syndromale erbliche Schwerhörigkeit finden sich in der Tabelle 9 nach Hergersberg M, Weigell-Weber M (2000). Diese Tabelle zeigt Moleküle und die dazugehörigen codierten Gene, die bei Mutationen zu nicht-syndromischer Taubheit (NSHL) führen, sowie die Proteinformen, die durch Transkription und Translation der jeweiligen Gene hervorgehen. Im unteren Teil 2 dieser Tabelle führt die syndromische Taubheitsform mit ihren Syndrombezeichnungen auf. *Bei beiden Formen führen die Mutationen in Proteinen zu Störungen in den unterschiedlichsten Funktionen der Kanal-Komponenten, Ionen-Transportern, Motor-molekülen, Skelettbausteinen, Rezeptoren, Transkriptionsfaktoren, Liganden bis zu mitochondrialen Proteinen und Komponenten der extrazellulären Matrix.* Taubheitsform mit ihre Mutationen in cochleär exprimierten Genen, die für Proteine des Zytoskeletts, wie etwa verschiedene atypische Myosine, und der Extrazellulärmatrix, beispielsweise Kollagene, α -Tectorin, oder für Zelladhäsionsmoleküle, zum Beispiel Cadherine, kodieren, scheinen Mutationen zu nicht-insbesondere bei der NSHL und dem Alport- bzw. Usher-Syndrom eine Rolle zu spielen. Im Experiment konnte gezeigt werden, wie sich der Funktionsverlust des Strukturproteins Myosin VIIA bei der so genannten

Shaker-Maus, die eine Taubheit und eine Störung des Gleichgewichtssinns zeigt, negativ auf die strukturelle Integrität der Haarzellen und

Table 1 • Genes and hearing loss

Some molecules involved in non-syndromic deafness^a

Molecule	Gene	Locus	Type of protein
connexin 26	<i>GJB2</i>	DFNB1, DFNA3	channel component
connexin 31	<i>GJB3</i>	DFNA2+recessive form	channel component
connexin 30	<i>GJB6</i>	DFNA3	channel component
KCNQ4	<i>KCNQ4</i>	DFNA2	channel component
pendrin	<i>PDS</i>	DFNB4+Pendred	ion transporter
myosin 7A	<i>MYO7A</i>	DFNB2, DFNA11+Usher	motor molecule
myosin 15	<i>MYO15</i>	DFNB3	motor molecule
MYH9	<i>MYH9</i>	DFNA17	motor molecule
diaphanous	<i>DIAPH1</i>	DFNA1	cytoskeletal protein
POU3F4	<i>POU3F4</i>	X-linked DFNB3	transcription factor
POU4F3	<i>POU4F3</i>	DFNA15	transcription factor
α -tectorin	<i>TECTA</i>	DFNB21, DFNA8/12	extracellular matrix
coch	<i>COCH</i>	DFNA9	extracellular matrix
collagen11 α 2	<i>COL11A2</i>	DFNA13+Osmed	extracellular matrix
otoferlin	<i>OTOF</i>	DFNB9	synapse component
DFNA5	<i>DFNA5</i>	DFNA5	novel
TMPRSS3	<i>TMPRSS3</i>	DFNB10	serine protease
claudin14	<i>CLDN14</i>	DFNB29	junction protein
otocadherin	<i>CDH23</i>	DFNB12	cadherin

Some molecules involved in syndromic deafness^b

Molecule	Gene	Structures involved	Syndrome	Type of protein
connexin 32	<i>GJB1</i>	peripheral nerves	Charcot-Marie-Tooth	channel component
ATP6B1	<i>ATP6B1</i>	renal acidosis	renal tubular acidosis and deafness	ion pump
pendrin	<i>PDS</i>	thyroid	Pendred	ion transporter
KvLQT1	<i>KCNQ1</i>	heart	Jervell and Lange-Nielsen	channel component
IsK	<i>KCNE1</i>	heart	Jervell and Lange-Nielsen	channel component
myosin 7A	<i>MYO7A</i>	retina	Usher 1B	motor molecule
EYA1	<i>EYA1</i>	kidney, jaw	branchio-oto-renal	transcription factor
PAX3	<i>PAX3</i>	pigmentation	Waardenburg type 1	transcription factor
MITF	<i>MITF</i>	pigmentation	Waardenburg type 2	transcription factor
SOX10	<i>SOX10</i>	pigmentation, gut	Waardenburg type 4	transcription factor
EDNRB	<i>EDNRB</i>	pigmentation, gut	Waardenburg type 4	receptor
EDN3	<i>EDN3</i>	pigmentation, gut	Waardenburg type 4	ligand
FGFR3	<i>FGFR3</i>	skull	craniosynostosis with deafness	receptor
treacle	<i>TCOF1</i>	skull and jaw	Treacher Collins	trafficking protein
norrlin		eye, brain	Norrie	extracellular matrix
collagens 4	<i>COL4A3/4/5</i>	kidney	Alport	extracellular matrix
collagen 2	<i>COL2A1</i>	eye, joints, palate	Stickler	extracellular matrix
collagen 11	<i>COL11A1/2</i>	skeleton	Osmed, Stickler	extracellular matrix
USH2A	<i>USH2A</i>	retina	Usher 2A	extracellular matrix
harmonin	<i>USH1C</i>	retina	Usher 1C	PDZ clustering protein
otocadherin	<i>CDH23</i>	retina	Usher 1D	cadherin
DDP	<i>TIMM8A</i>	muscle	DFN1	mitochondrial protein

^aDFNA loci are autosomal dominant, DFNB loci are autosomal recessive, and DFN are X-linked. Syndromes are indicated where the molecule is also involved.

^bOther major systems involved in the syndrome are indicated. For further details see Box 1.

Tabelle 9 Tabelle nach Hergersberg M, Weigell-Weber M (2000). Oberer Tabellenteil: Klonierte Gene für nicht-syndromale erbliche Schwerhörigkeit Unterer Tabellenteil: Klonierte Gene für syndromale erbliche Schwerhörigkeit

Stereozilien auswirkt und somit zur Hörstörung der Maus führt (Self T et al. 1998). Entsprechende Mutationen des humanen Myosin VIIA verursachen typischerweise eine Form des Usher-Syndroms oder eine autosomal rezessive NSHL (Weil D, Blanchard S, Kaplan J et al. 1995; Weil D, Kussel P, Blanchard S et al. 1997).

Das Diminuendo-Mausmodell liefert einen weiteren neuen Erklärungsansatz für die Entstehung von Innenohrschwerhörigkeit. Dazu wurde ein Mausmodell mit einer genetischen Variante entwickelt, bei der eine einzelne Base eines spezifischen microRNA-Abschnitts von A zu T (Lewis M. et al., 2009) verändert ist. Dabei wird männlichen Mäusen Ethylnitrose-Harnstoff (ENU) verabreicht, der das Erbgut ihrer Spermien beeinflusst. Nachfolgegenerationen entwickeln dominante oder rezessive Mutationen. Mäuse, mit dieser miR-96-Mutation, leiden mit zunehmendem Alter an Schwerhörigkeit. Sind sie Träger von zwei dieser Varianten, werden ihre Sinneshaarzellen bereits von Geburt an geschädigt. Hrabé de Angelis M. et al (2009) konnten in der German Mouse Clinic Mutanten erkennen, die ähnliche Krankheiten entwickeln wie Menschen.

5.5 Mitochondriale Funktionsstörungen

Die mitochondrialen Funktionsstörungen können aufgrund des hohen Energiebedarfs des Innenohrs zu Hördefiziten führen. Bei den NSHL sind mitochondriale Mutationen in **tRNA- und rRNA-Genen** relativ selten gefunden worden, spielen aber bei Vorhandensein im Falle pharmakogenetischer Implikationen eine wichtige Rolle. Die irreversible ototoxische Wirkung von Aminoglycosid-Antibiotika wie beispielsweise Streptomycin durch seine degenerative Wirkung auf die Haarzellen, die gehäuft familiär auftritt, konnte in den Fällen geklärt werden, bei denen eine maternale (mitochondriale) Vererbung vorliegt. Es wurde bei drei solchen Familien 1993 eine Punktmutation an Position 1555 im Gen der mitochondrialen 12S-rRNA identifiziert (Prezant TR, Agopian JV, Bohlman MC et al. 1993). In späteren Untersuchungen größerer Kollektive zeigte sich, dass mitochondriale Mutationen für einen bis zu 10%igen Anteil der familiären spät manifesten Schwerhörigkeit verantwortlich sind (Estivill X, Govea N, Barcelo E et al. 1998; Jacobs HT, Hutchin TP, Kappi T et al. 2005) und eine altersabhängige Penetranz aufweisen. Aminoglykosidgaben können diese Vorgänge verstärken. Durch Kenntnis solcher mitochondrialer Mutationen kann in den betroffenen Familien der Ausbruch einer manifesten Schwerhörigkeit durch die Vermeidung von Aminoglykosiden verzögert werden.

5.6 Das Grainyhead-like protein 2 homolog

Von großem Interesse scheint das Grainyhead-like protein 2 homolog, kurz **GRHL2**, zu sein. GRHL2 ist ein Transkriptionsfaktor, der im epithelialen Gewebe von Thymus, Niere, Lunge, Speicheldrüse, Brustdrüse und Magen-Darmtrakt und der Cochlea exprimiert wird. Der Sitz des Gens ist in Abbildung 21 dargestellt. Durch alternatives Spleißen entstehen zwei Isoformen (Isoform 1, identifier: Q6ISB3-1 und Isoform 2, identifier: Q6ISB3-2). Ein Mangel an GRHL2 wird als Ursache für nicht-syndromale IOS vom autosomal-dominanten Typ 28 (DFNA28 = deafness, autosomal dominant 28, TFCEP2L3 = transcription factor CP2-like 3) angesehen.

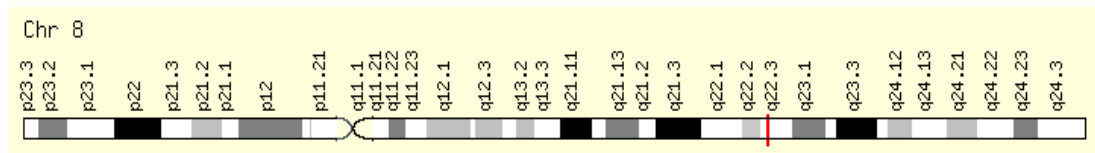


Abbildung 21 GRHL2-Lokalisation auf Chromosom 8

Der sensorineuralen Hörverlust tritt hier als Folge von Schädigungen an den neuronalen Rezeptoren des Innenohrs, der Nervenleitungsbahnen zum Gehirn, oder an den zentralen sensorischen Hirnarealen auf. Der Typ DFNA28 führt zu einer sich über fast alle Frequenzen entwickelnden gering- bis mittelgradigen IOS. Der Zeitpunkt dieses Entwicklungsbeginnes wird als sehr variabel angegeben, doch ist der früheste Fall bei einem 7-jährigen dokumentiert worden. Zu einer deutlichen Progression des Hörverlustes kommt es in der 5. Lebensdekade.

6 Epigenetik

Aus der Zwillingsforschung ist bekannt, dass trotz identischer Genome eine im Laufe des Lebens durchaus sehr unterschiedliche Individualentwicklung erfolgt. Unterschiedliche individuelle Lebens- und Umwelteinflüsse erweitern im Zusammenspiel zwischen Art und Ort der Modifikation die epigenetische Codierung, d.h. das regulatorische Potential des Genoms immens. Unter dieser epigenetischen Codierung sind der Verpackungsgrad und damit die Regulation als Folge von Histonmodifikationen, des Histon-Codes (Strahl BD; Allis CD 2000) zu verstehen. Histonmodifikationen sind die Phosphorylierung (p) von Serin-Resten, die Acetylierung (ac) von Lysin-Resten, sowie deren Mono- bis Trimethylierung (me1-3) und die Methylierung von Argininresten. Dazu kommen andere komplexere Modifikationen (Ubiquitinylierung, Poly(ADP)-Ribosylierung)¹³. Zusammen mit den anderen oben genannten Veränderungen (DNA-Methylierung) ergibt sich der epigenetische Code. Für die späte Ertaubung und für annähernd die Hälfte der kongenitalen Taubheiten wurde der Nachweis erbracht, dass das Connexin 26 dafür entscheidend ist. Diese Gene sind an der Aufrechterhaltung des Potentials, insbesondere an der Kaliumsekretion der Zellen der Stria vascularis und dem Kaliumrecycling beteiligt. Genmutationen der Gruppe der Connexine (Connexin 26 [GJB2], GJB6 und GJB3) und der spannungsabhängigen Kaliumkanäle (KCNQ1 und KCNQ4, KCNE1) (Abbildung 21) zählen hierzu (Kubisch C 2005). Die präventivmedizinischen Möglichkeiten, die sich aus der frühen Aufdeckung einer GRHL2-Problematik ergeben werden, gehören derzeit mit zu den zentralen Themen intensiver Forschungsarbeit.

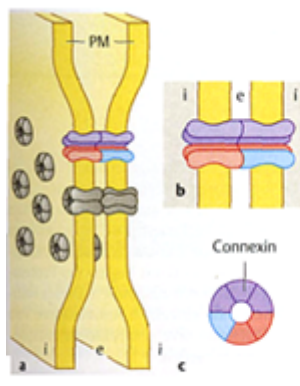


Abbildung 22 Gap junction (Nexus) (Schema). a Der Spalt zwischen zwei Zellen ist in der Zeichnung durch acht Verbindungskanäle überbrückt, die für Stoffe mit einem Molekulargewicht < 1 kDa durchgängig sind. Tatsächlich kommen auf die Gesamtfläche einer Gap junction Hunderte bis einige Tausend Verbindungskanäle. b, c, Längs- und Querschnitt durch einen Verbindungskanal bei höherer Vergrößerung. Zwei Halbkanäle (Connexone), von denen jeder aus 6 Connexinen besteht (im gezeigten Fall drei verschiedene Connexintypen), treffen sich unter Bildung des Kanals. PM, Plasmamembran. e, i, Extra- und Intrazellulärraum.

13) <http://de.wikipedia.org/wiki/Epigenetik/17.05.2007>.



DRESDEN INTERNATIONAL UNIVERSITY

STUDIENGANG PRÄVENTIONSMEDIZIN

Termin 04.09.2009

Master Thesis Präventionsmedizin

**Untersuchungen zur Altersassoziierten
Innenohrschwerhörigkeit**

**Examination about Age Related Hearing
Impairment**

Master Thesis Präventionsmedizin in 2 Teilen

Teil 2 Praxis-Fallstudie

Untersuchungen an 202 Patienten

Vorgelegt von: Dr.med. Hans-H. Lauterbach Matrikel Nr.1610/07-29
Facharzt für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

Erstprüfer: Prof. Dr. med. Alfred S. Wolf
Leiter des Studiengangs Präventionsmedizin,
Dresden International University

Zweitprüfer: Prof. Dr. rer.nat. Christian Schneeberger

Berlin, 15.09.2009

2. Teil Praxis-Fallstudie

Untersuchungen an 202 Patienten

	Inhaltsverzeichnis.....	III
7	Praxis-Fallstudie.....	59
7.1	Problemstellung.....	59
7.2	Material und Methode.....	60
7.2.1	Patientenauswahl.....	60
7.2.2	Untersuchungsmethodik.....	62
7.2.3	Erstellung eines standardisierten Laborprogramms.....	63
8	Ergebnisse.....	65
8.1	Anzahl, Geschlechts-, Alters- und BMI-Verteilung der Studienteilnehmer....	65
8.2	Die Ergebnisse bei Männern und Frauen.....	69
8.2.1	Klassifizierung der audiometrischen Ergebnisse	69
8.2.2	Gruppe der subjektiven Hörstörungen.....	69
8.2.2.a	Männliche Teilnehmer.....	69
8.2.2.b	Weibliche Teilnehmer.....	73
8.2.3	Gruppe der objektiven Hörstörungen.....	77
8.2.2.a	Männliche Teilnehmer.....	77
8.2.2.b	Weibliche Teilnehmer.....	90
9	Diskussion	105
10	Ergebnisse erster sekundärpräventiver Maßnahmen	112
11	Zusammenfassung	121
12	Danksagung	124
13	Literatur	126

7 Praxis-Fallstudie

7.1. Problemstellung

Für die Schwerhörigkeit im Alter herrscht heute die Ansicht, dass der überwiegende Anteil der Fälle nicht monogen sondern multifaktoriell bedingt ist, wobei Genetik und Umwelteinflüsse eine entscheidende Rolle spielen. Die Frage der Bedeutung von Risikofaktoren für die Entstehung einer Schwerhörigkeit wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Als prädisponierender Faktor scheint nur die Lärmexposition (Lärmintensität und Lärmdauer) mehrheitlich akzeptiert zu sein (Lehnhardt E, Koch, T 1994). Immerhin werden in der Fachliteratur eine gesunde Lebensweise, Bewegung, Stabilität des Herz-Kreislauf-Systems und des Blutdrucks sowie Stressvermeidung als helfend angesehen, Sinnesqualitäten und zentralnervöse Strukturen zu erhalten (Schaaf H. 1999). Hier gelten Lärm, aber auch andere Erkrankungen wie Blutdruckveränderungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und beispielsweise Diabetes mellitus als zusätzlich eine Schwerhörigkeit beeinflussend (Lehnhardt E 1984). Eine differenzierte audiometrische Untersuchung an multimorbiden Menschen einer geriatrischen Station mit einer umfangreichen Testbatterie (Hesse G 2003) zur Unterscheidung peripherer und zentraler Anteile der Schwerhörigkeit ergab jedoch keinen Unterschied, weder bezüglich der Ausprägung der Schwerhörigkeit noch deren Genese. Nur Langzeitbeobachtungen mit regelmäßiger audiometrischer Kontrolle und zugleich Überprüfung der wesentlichen relevanten Risikofaktoren, wie etwa Hypertonie, KHK, erhöhte Blutfettwerte oder Diabetes, könnte diese Frage nach HESSE (2003) verlässlich beantworten. Für die tägliche Praxis liegt der Gedanke nahe, in einer Fallstudie **folgende Fragen** zu untersuchen:

1. Gibt es zwischen metabolischen Erkrankungen, wie Adipositas, Störungen des Fett- und Glucosestoffwechsels, der Hypertonie und der Zunahme von Innenohrschwerhörigkeiten im Erwachsenenalter klinische Zusammenhänge?
2. Könnte eine erste Ohrsymptomatik Prädiktor einer okkulten pathologischen Stoffwechselveränderung sein?
3. Gibt es Möglichkeiten einer Prävention?

7.2 Material und Methode

7.2.1 Patientenauswahl

In die Studie einbezogen wurden Patienten des HNO-Facharztzentrums in Tegel (13507 Berlin), die sich im Zeitraum zwischen Januar 2008 und Juni 2009 aus unterschiedlichem Anlass vorstellten. Es mussten folgende Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt werden:

Einschlusskriterien

Erwachsenen Personen ab dem 30. Lebensjahr, die wegen einer audiologischen Ohrsymptomatik mit oder ohne Schwindel die HNO-Praxis aufsuchten.

Ausschlusskriterien

- Bereits langfristig mit Hörgeräten versorgte Patienten
- Anamnestische Angaben über Veränderungen der HWS und des Stütz- und Bewegungsapparates, incl. durchgeführter Operationen
- Akute oder chronische Lärmschäden
- Behandlungen mit ototoxischen Medikamenten
- Status nach Mittelohroperationen (außer Paukendrainagen)
- Schallleitungsstörungen über 10 dB
- Diagnose einer Entzündung oder Infektion des Gehörgangs, des Mittelohrs, der Hirnhäute oder des Gehirns
- Direktes oder indirektes Trauma des Innenohrs, einschließlich akustisches Trauma
- Vordiagnostizierter M. Meniere

Die Studiendurchführung erfolgte in vier Stufen.

1. Stufe: HNO-ärztliche Anamnese und Grunduntersuchung
2. Stufe: Beantwortung eines Innenohr-Kalkulators
3. Stufe: Tonschwellenaudiometrie zur Feststellung der Hörschwelle
4. Stufe: Terminierung und Durchführung von Laboruntersuchungen
5. Stufe: Auswertung der Ergebnisse

Zunächst wurde gemäß der zu untersuchenden Fragestellung ein Kalkulator zur Risikoerkennung einer Innenohrschwerhörigkeit entwickelt (Tabelle 10), der bereits einige Ausschlusskriterien (AK) beinhaltete. Dieser Kalkulator wurde im Praxisalltag auf seine Tauglichkeit überprüft und modifiziert. Folgende Risikobereiche sollen durch 15 Fragen des

Kalkulators erfasst werden:

1. Risikofaktor familiär-genetische Disposition (Frage 1)
2. Gehör-Eigenanamnese (Fragen 2 und 3),
3. Probleme des Stütz- und Bewegungsapparates, HWS (Frage 4) - AK
4. Risikofaktor Lärmbelastung in Freizeit und Beruf (Fragen 5, 6) - AK
5. Risikofaktor Lebensalter (Frage 7)
6. Risikofaktor OSAS für Entwicklung einer IR bzw. DMII (Frage 8),
7. Risikofaktoren für KHK (Fragen 9,10,,)
8. Risikofaktor Fettstoffwechselstörung (Frage 11),
9. Risiko Glukoseverwertungsstörung (Frage 12),
10. Risiko Fehlernährung und Übergewicht (Fragen 13,14,)
11. Risiko Rauchen (Frage 15).

Innenohrkalkulator: Mein individuelles Risiko für eine Hörminderung			
Die Beantwortung folgender Fragen erlaubt Aussagen zum individuellen Risiko einer schleichenden Gehörverschlechterung. Bitte kreuzen Sie die Fragen mit ja oder nein an.			
Name:		geb. am:	Alter:
1	Gibt es in Ihrer Verwandtschaft angeborene Taubheit/Schwerhörigkeit?	ja	nein
2	Glauben Sie, dass im Vergleich zu früher Ihr Gehör etwas nachgelassen hat (z.B. Vogelzwitschern, Grillenzirpen, Familienfeiern)?		
3	Bemerken Sie Ohrgeräusche (Tinnitus)?		
4	Hatten Sie je einen Unfall der Wirbelsäule, der Hüft- und Kniegelenke(einschl. Operationen oder angeborene Veränderungen)?		
5	Haben Sie häufig Pop- oder Rock-Konzerte, Discos, besucht bzw. hören Sie häufig Musik über Kopfhörer bzw. Ohrstöpsel?		
6	Arbeiteten Sie jemals auf einem sog. Lärmarbeitsplatz an dem Sie individuellen Gehörschutz tragen sollten?		
7	Haben Sie das 50. Lebensjahr bereits vollendet?		
8	Schnarchen Sie regelmäßig (Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom)?		
9	Besteht bei Ihnen ein erhöhter Blutdruck (> 135 mm Hg) bzw. nehmen Sie blutdrucksenkende Medikamente ein?		
10	Liegt eine Herzerkrankung (Medikamente, Katheter, Bypass, Stent) vor?		
11	Ist Ihr Cholesterinwert größer als 200 mg?		
12	Haben Sie erhöhte Blutzuckerwerte oder ist der sogenannte „Langzeitzuckerwert“ erhöht?		
13	Kennens Sie Ihren BMI*? Wenn unbekannt, errechnen wir Ihren BMI. Bitte tragen Sie ein: Körpergröße _____ cm und Gewicht _____ kg Ihr BMI: _____		
14	Umfang von Taille: _____ cm (Männer >102 cm; Frauen > 88 cm); Hüfte: _____ cm		
15	Rauchen Sie?		

*BMI = Body Mass Index [kg : m²] < 20 Untergewicht / 20 -24,9 Normgewicht / 25-29,9 Übergewicht
30 – 34,9 Adipositas I* / 35 – 39,9 Adipositas II* / 40 und > Adipositas III* (per maligna)

Auswertung:




Sie haben alle Fragen mit nein beantwortet: 	Gratulation! Ihr Gehör scheint im grünen Bereich zu liegen. Am besten, Sie überzeugen sich mit einem Hörtest von diesem guten Ergebnis.
eine Frage mit ja beantwortet: 	Achtung! Es könnte bei Ihnen eine Hörminderung vorliegen. Sie sollten einen Hörtest machen lassen.
Mehr als einmal mit ja geantwortet: 	Stopp! Bei Ihnen liegt der Verdacht auf ein nachlassendes Gehör vor. Wir empfehlen die Durchführung eines Hörtests und Erörterung möglicher Behandlungsoptionen bzw. präventiver Maßnahmen zum Erhalt Ihrer Hörleistung.

Tabelle 10 Innenohr-Kalkulator zur Erfassung eines Risikoprofils für die Schwerhörigkeit im Alter

7.2.2 Untersuchungsmethodik

In der **1. Stufe** wurde die Anamnese der Teilnehmer erhoben und zunächst eine allgemeine HNO-ärztliche Untersuchung durchgeführt, um entzündliche bzw. postoperative Veränderungen auszuschließen. Das Trommelfell musste intakt sein, es durfte keine akute Erkältungssymptomatik vorliegen, die Nasennebenhöhlen mussten anamnestisch und sonographisch unauffällig sein. Mittels Tympanometrie wurden Belüftungsstörungen der Tuba auditiva und der Mittelohrräume ausgeschlossen. Waren diese Voraussetzungen erfüllt, wurde in der

2. Stufe der Innenohr-Kalkulator zur Beantwortung vorgelegt, bei dem mindestens eine der 15 Fragen positiv beantwortet sein musste.

In der **3. Stufe** wurde eine audiologische Untersuchung mittels Tonschwellenaudiogramm in den neun Frequenzen (0,125 kHz; 0,25kHz; 0,5kHz; 1kHz; 2kHz; 3kHz; 4kHz; 6kHz und 8kHz) durchgeführt und dokumentiert. Die Ergebnisse wurden getrennt nach Geschlecht der Teilnehmer in Gruppen nach Altersdezenien erfasst. Alle Teilnehmer wurden Anfangs für die **4. Stufe** gebeten, bei ihrem jeweiligen Hausarzt bereits vorhandene Laboruntersuchungen für die Studie vorzulegen. Es zeigte sich jedoch schnell, dass die sog. Routine-Laborchecks im Hausarztbereich stark individualisiert werden und für die zu untersuchenden Fragen nicht miteinander vergleichbar sind, andererseits bestand ein Complianceproblem, sowohl seitens der Teilnehmer, wie auch verschiedener Ärzte. Daher wurde ein eigenes standardisiertes Laborprogramm (siehe Kapitel 7.2.3) für die Studie entwickelt. und mit den Teilnehmern Termine zur Kontrolle ihrer Laborparameter vereinbart.

In der **5. Stufe** erfolgte die Auswertung der Ergebnisse. 27 der über akustische Ohrprobleme klagenden Patienten zeigten in der tonaudiometrischen Untersuchung keine als Schwerhörigkeit zu klassifizierenden Abweichungen (12,4%) vom „Normalgehör“, so dass die Untersuchung dieser Teilnehmer von besonderem Interesse ist in Bezug auf die zweite Fragestellung „Könnte eine erste Ohrsymptomatik Prädiktor einer okkulten pathologischen Stoffwechsveränderung sein?“

7.2.3 Erstellung eines standardisierten Laborprogramms

Es wurden verschiedene Laborprofile zusammengestellt:

1. Profil (Basislabor): Kleines Blutbild (Hämoglobin, Erythrozyten; Leukozyten; Thrombozyten; HB-Konzentration des Einzelerythrozyten (MCHC); Mittl. corpuskul. Hb-Gehalt (MCH); Erythrocyten-Einzelvolumen (MVC); Hämatokrit (HK),

2. Profil: Glucose (Blutzucker, BZ); HbA1c; Kreatinin, s-CRP, Harnsäure, Harnstoff; Cholesterin, HDL, LDL; VLDL, Triglyceride, GOT ((ASAT), GPT (ALAT),

3. Profil: CRP; Homocystein; Lipidelektrophorese, C-Peptid, Pai-1; Lp(a); Leptin; Adiponektin; IGF-Bindungsprotein-3; IGF-I/Somatomedin; Interleukin 6; TNF-alpha; Cystatin C; ges. Eiweiß,

Das Hormon IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1, auch Somatomedin C) und sein Bindungsprotein IGFBP-3 interessieren im Zusammenhang mit ihrer Bedeutung für die Regulation verschiedener Stoffwechselvorgänge, vorrangig im Metabolismus der Kohlenhydrate und Proteine. Seine Bezeichnung resultiert aus der hohen Strukturhomologie zum Insulin ("insulinähnlicher Wachstumsfaktor"). IGF-1 und IGFBP-3 werden abhängig vom Wachstumshormon (GH/STH) in der Leber sezerniert. Freies IGF-1 besitzt nur eine kurze Haltbarkeit und wird im Serum im Komplex mit speziellen Bindungsproteinen (zu über 85% IGFBP-3) an alle Zielgewebe transportiert und vermittelt dort die metabolischen und mitotischen Aktivitäten von GH. Gebundenes IGF-1 wird gleichmäßig freigesetzt, wodurch über längere Zeitperioden stabile Blutspiegel realisiert werden. Systemisches IGF-1 spielt vorrangig eine Rolle als Regulator des Kohlenhydrat-, Protein- und Lipidstoffwechsels und hat, gemäß seinem Namen, eine insulinähnliche Wirkung:

- schwache aber stabile insulinähnliche Wirkung: Glukoseaufnahme in Muskel- und Fettzellen via GLUT-4
- Hemmung der Lipolyse
- Induktion der Aminosäureaufnahme und Anabolismus.

4. Profil: Oraler Glukose Toleranztest (OGTT) nach einer Fastenzeit von ca. 10 Stunden 75 ml standardisierte Glucoselösung. Bestimmung von Blutzucker (BZ) basal; BZ nach 60 Minuten; BZ nach 120 Minuten; Insulin basal; Insulin nach 60 Minuten; Insulin nach 120 Minuten; Proinsulin basal; Proinsulin nach 60 Minuten, Proinsulin nach 120 Minuten;

Korrekturen während des Studienablaufs.

Während des Studienablaufs kam es zu drei Korrekturen des Ablaufs. Wie verzichteten aus der Erfahrung fehlender Compliance und der Inkonsistenz gegebenenfalls beigezogener Fremdlaborbefunde auf deren weitere Vorlage und stellten die o.g. eigenen Laborprofile zusammen. Wegen des relativ hohen Aufwandes eines oralen Glukose Toleranztestes (OGTT) für Teilnehmer und Praxispersonal gingen wir Anfangs auch hier schrittweise vor und führten den OGTT nur bei hochnormal grenzwertigen Ergebnisse im Bereich des nüchtern Blutzucker (>95 mg/dl) und des HbA1c (ca. 5,4 %) durch. Die dabei erzielten überraschend hohe Anzahl pathologischer Ergebnisse veranlassten uns allerdings, das schrittweise Vorgehen aufzugeben und den OGTT in die primäre Laborroutine einzubinden.

Nach Übersicht über nahezu 4000 Einzellabordaten ließen sich auffällig häufig wiederkehrende pathologische Befunde von vereinzelt zufälligen Abweichungen klar differenzieren. Wir werden daher zukünftig auf die Bestimmung folgender Laborparameter als prädiktive Risikomarker verzichten: Kreatinin, Harnstoff, Cystatin C, Fibrinogen, Gesamteiweiß, CRP, so wie die Zytokine Interleukin 6 und TNF-alpha.

8 Ergebnisse

8.1 Anzahl, Geschlechts-, Alters- und BMI-Verteilung der Studienteilnehmer

Patienten beiderlei Geschlechts im Alter ab 30 Jahren, die über Störungen der sensorischen Wahrnehmung, wie Tinnitus, Hörminderung oder Schwerhörigkeit klagten, wurden in die Studie aufgenommen. In die derzeit weiterlaufende Studie wurde für diese Master Thesis ein „Cut“ bei der anonymisierten Patienten-Nr. 225 gemacht (Tabelle 11). Bei 23 der

	Zahl N	Männer	Frauen
Studienteilnehmer gesamt	225	103	122
Non-Compliance in Stufe 4 (Labor)	23	8	15
Durchführung Audiometrie und Labor	202	95	107
Ohrsymptome ohne Innenohrschaden	27	10	17
Age related hearing impairment	175	85	90

Tabelle 11 Zusammensetzung der Studienteilnehmer nach Anzahl und Geschlecht

teilnehmenden Patienten wurden nach Absolvierung der Stufen 1. bis 3. die angeforderten Fremdlaborbefunde nicht beigebracht oder diese erwiesen sich als unvollständig und nicht zielführend oder die Teilnehmer erklärten schlicht ihr Desinteresse an einer weiteren Diagnostik. Diese Non-Compliance-Patientengruppe konnte daher zur Klärung im Sinne unserer hauptsächlichen Fragestellungen nichts beitragen und wurde aus der Gesamtbewertung der Studie ausgeschlossen. Die Zusammensetzung der Studienteilnehmer, die alle 4 Stufen absolviert haben, zeigt Tabelle 12, getrennt nach Geschlecht. Für die ersten unserer Teilnehmer zu Studienbeginn konnten wir aus den geschilderten Gründen nur unvollständige Labordatensätze auswerten, die wir allerdings dann akzeptierten, wenn sie zumindest die uns wichtigsten Stoffwechselparameter enthielten. Auch ließen sich nicht alle Teilnehmer für einen aufwendigen oralen Glukosetoleranztest (OGTT) gewinnen. Diese sind in den Tabellen in der entsprechenden Spalte mit einem „?“ für Non-Compliance bzw. für ein fehlendes Ergebnis gekennzeichnet. Ein pathologischer HbA1c-Wert bzw. HOMA-Index musste bei einigen Teilnehmern zur Äußerung des Verdachts auf das Bestehen einer Glukoseverwertungsstörung ausreichen. Die eine oder andere Lücke in

den Labordaten ist auf Fehler und/oder Versehen durch Mitarbeiter des diagnostischen Labors oder auf Transportbeschädigungen der Blutproben

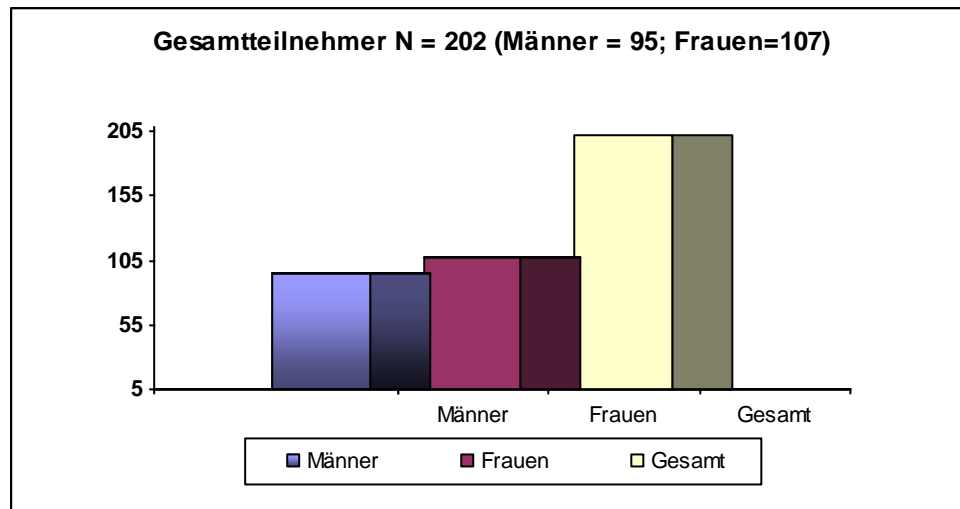


Abbildung 23 Studiengruppe mit kompletter Audiometrie und Labordaten

zurückzuführen. Wir haben häufig aus Gründen der Zeit und der Kosten darauf verzichten müssen, die betroffenen Patienten nochmals zur Wiederholung der Laboruntersuchung zu animieren. Alle Studienteilnehmer gaben eine feste hausärztliche Betreuung (Internist oder Allgemeinarzt) an, so dass anamnestische Angaben zu nachfolgenden Erkrankungen (Tabelle 13) gemacht werden konnten.

Anamnestische Diagnosen	Männer	Frauen	Zahl N
Essentielle Hypertonie	41	39	80
Diabetes mellitus Typ II	7	4	11

Tabelle 13 Anamnestische Angaben zu bestehenden Erkrankungen der Studienteilnehmer

Die Frage nach den anamnestisch bekannten individuellen „Cholesterin-Werten“ löste Antworten in drei Kategorien aus: Ein Teil der Teilnehmer konnte keine Angaben machen und waren daher der Meinung, dass „alles schon in Ordnung sei“, da ansonsten der Hausarzt etwas gesagt hätte. Ein weiterer Teil der Teilnehmer wusste, dass „das Cholesterin“ zwar erhöht sei, bezeichnete die Erhöhung nach Ansicht des Hausarztes aber als „noch normal“ und nicht behandlungswürdig und eine dritte Kategorie an Auskünften bestand darin, dass das Cholesterin gering erhöht sei und statt einer Behandlung Diät und Sport als Therapie empfohlen wurde.

Die bisher erzielten Ergebnisse, weisen neben vielerlei Fragen auch durchaus klare, aber auch überraschende Ergebnisse für die Primär- und Sekundärprävention von altersassoziierten Innenohrschäden aus, so dass wir praxisintern die Studie weiterführen in dem Sinne, das wir unser diagnostisches Vorgehen nunmehr in eine „Routine“ mit neuen therapeutisch-präventiven Konsequenzen für unseren HNO-Praxisalltag überführt haben. Unser Ziel ist es, in den kommenden Monaten eine belastbare Datensammlung zur statistischen Validierbarkeit zu erzeugen.

In der Gesamtbetrachtung unserer derzeitigen Daten befanden sich 27 Teilnehmer, die trotz geklagter audiologischer sensorischer Beschwerden keine oder nur minimale audiometrischen Abweichungen von der Norm aufwiesen, die noch nicht als Hörminderung klassifiziert werden konnten.

Diese 27 Teilnehmer werden daher in einer separaten Gruppe zusammengefasst und besprochen (siehe 8.2.1 Subjektiven Hörstörungen bei audiometrischem Normgehör).

Die hier zu besprechenden 202 Teilnehmer mit auswertbaren Daten (siehe Tabelle 12) wurden getrennt nach Geschlecht in Altersgruppen (Tabelle 14) eingeteilt.

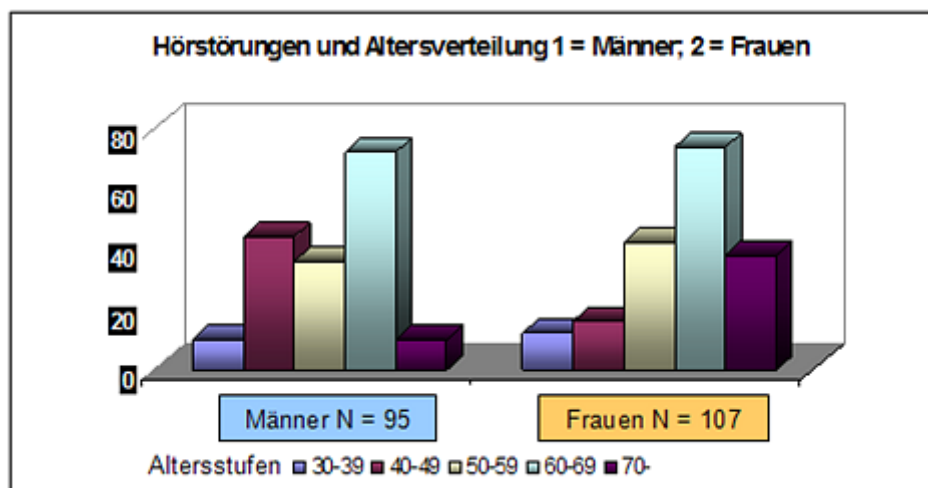


Abbildung 24 Altersverteilung zwischen Männern und Frauen der Studiengruppe

Für die verschiedenen Altersgruppen wurde die Anzahl der geschädigten Ohren = N, das Durchschnittsalter und der BMI getrennt nach Männern und Frauen zusammengefasst (Tabelle 11a).

Männer Alter	N	Alter Ø M	Ø BMI Männer	Frauen Alter	N	Alter Ø F	Ø BMI Frauen
30-39	10	37,4	26,5 (26,83-28,70)	30-39	10	38,2	33,2 (19,50-35,80)
40-49	44	45,2	28,2 (20,90-42,00)	40-49	16	45,5	24,1 (18,22-44,46)
50-59	36	55,7	30,8 (25,10-37,70)	50-59	42	54,4	28,4 (21,10-48,33)
60-69	72	64,3	28,5 (23,12-33,90)	60-69	74	64,5	29,3 (20,96-50,15)
>69	10	73,2	28,6 (24,50-29,40)	>69	38	74,2	28,6 (18,80-48,33)

Tabelle 11a gibt Aufschluss über die Anzahl N der hörgeschädigten Ohren in den Altersgruppen, das Durchschnittsalter (Ø M=Männer; Ø F=Frauen) und den Ø BMI in jeder Gruppe

Eine vergleichende Darstellung hörgeschädigter Ohren bei Männern und Frauen in den Altersklassen zeigt Tabelle 15b.

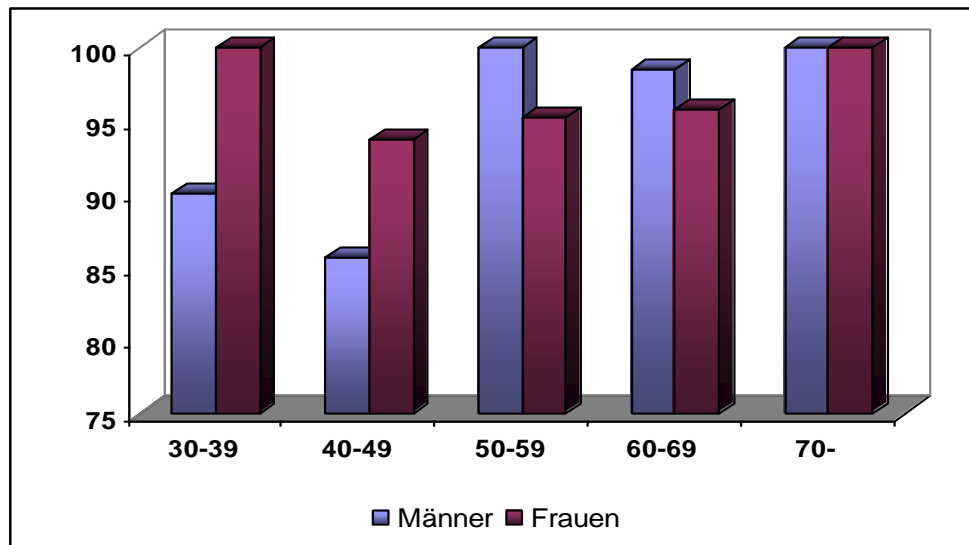


Abbildung 25 Prozentualer Anteil hörgeschädigter Ohren bei Männern und Frauen in den verschiedenen Altersklassen: 30-39 m/f=90,0:100; 40-49 m/f=85,7:92,8; 50-59 m/f= 100:95,2; 60-69 m/f=100,0:95,9; ab 70 m/f=100:100.

Mit Auswertung der Laborergebnisse wurde ein individueller Risikofaktor bestimmt, aus dem ein Risikofaktor für die jeweilige Altersgruppe gemittelt wurde. Als Risikofaktoren (RF) gelten: Alter (Männer >45 J., Frauen >55 J. oder Postmenopause), Hypertonie, Rauchen. Störung des Lipidstoffwechsels (Gesamt-Cholesterinerhöhung >200 mg/dl, LDL > 130 mg/dl, HDL <40 mg/dl). Bei HDL >60 mg/dl kann 1 RF von der Anzahl der RF abgezogen werden). PAI > 3,5 U/ml; Homocystein >10 µmol/l; Störung der Glukoseverwertung (Insulinresistenz, abnorme Nüchtern-glucose >= 110 mg/dl [impaired fastig glucose, IFG], gestörte Glucose-Toleranz >= 140 mg/dl [impaired glucose tolerance, IGT] und Diabetes mellitus >= 200 mg/dl.

8.2 Die Ergebnisse bei Männern und Frauen

8.2.1 Klassifizierung der audiometrischen Ergebnisse

Die Ergebnisse der audiometrischen Untersuchungen werden nach der allgemein üblichen Einteilung (Tabelle 12) graduiert.

Hörverlust (in dB)	Graduierung der Hörschädigung
0 bis 20 dB	Normales Schwellengehör (Normgehör)
zwischen 20-25	Normgehör grenzwertig
>20 bis 40 dB	geringgradige Schwerhörigkeit
>40 bis 60 dB	mittelgradige Schwerhörigkeit
>60 bis 80 dB	hochgradige Schwerhörigkeit
Hörverlust >90 dB	an Taubheit grenzende Schwerhörigkeit

Tabelle 12 Einteilung der Schwerhörigkeitsgrade

Innerhalb dieser Schwerhörigkeitsgrade wurde der unterschiedlich hohe Hörverlust im hohen Frequenzbereich (baso-cochleär), der für das Richtungsgehör und die Sprachdiskrimination entscheidend wichtig ist, nochmals in Stärkegrade unterteilt.

8.2.2 Gruppe der subjektiven Hörstörungen

27 Studienteilnehmer (10 männlich, 17 weiblich) klagten über auditive-sensorische Probleme, die als Leitsymptom „Tinnitus“ zusammengefasst werden können. Diese Gruppe erfüllt alle Voraussetzungen zur Untersuchung unserer 2. Fragestellung „Könnte eine erste Ohrsymp-tomatik Prädiktor einer okkulten pathologischen Stoffwechsveränderung sein?

8.2.2.a Männliche Teilnehmer

Bei den männlichen Teilnehmern gab Patient (Pat.) Nr. 152 zusätzlich ein Ohrdruckgefühl, Pat. Nr. 160 ein Ohrdruck und „Wattegefühl“ und Pat. Nr. 182 ein Obstruktives Schlaf-Apnoe Syndrom (OSAS) an. Es wurde nach Nikotingewohnheiten und Bluthochdruck gefragt. Das Basislabor (kleines Blutbild) zeigte keine Auffälligkeiten (Tabelle 13).

Männer Basislabor 1 normhörig

	Hb g/dl	Ery Mio	Leuk Tsd.	Thro Tsd.	MCHC g/dl	MCH pg	MCV fl	HK%
Referenzwerte	12-16	4,2-6,2	4-10	150-400	28-38	26-35	83-110	37-53
Alter 30-39	16,1	5,3	6,1	220,3	35,23	30,7	87,0	45,7
40-49	15,2	4,8	6,5	257,6	34,44	31,7	92,16	44,0
50-59	14,3	4,5	6,3	197,5	34,40	31,7	92,85	41,6

Tabelle 13 Durchschnittswerte Basislabor 1 (kleines Blutbild) von 10 normhörigen Männern mit subjektiv-sensorischen Ohrbeschwerden, geordnet nach Altersgruppen.

Trotz der vorgetragenen audiologischen Beschwerden (Tinnitus) waren die 10 männlichen Patienten dieser Gruppe in der Regel normhörig (0-20 dB) bis grenzwertig normhörig (20-25 dB) oder zeigten überwiegend nur in einer Frequenz ein Unterschreiten der 25 dB Normgrenze (Abbildung 22) ohne eine Einschränkung des Gehörs zu beklagen. Die Ergebnisse der weiteren Laborprofile 2. 3. und 4. (Tabelle 18a) werden getrennt nach Altersklassen nachfolgend in Tabellen zusammengefasst und besprochen.

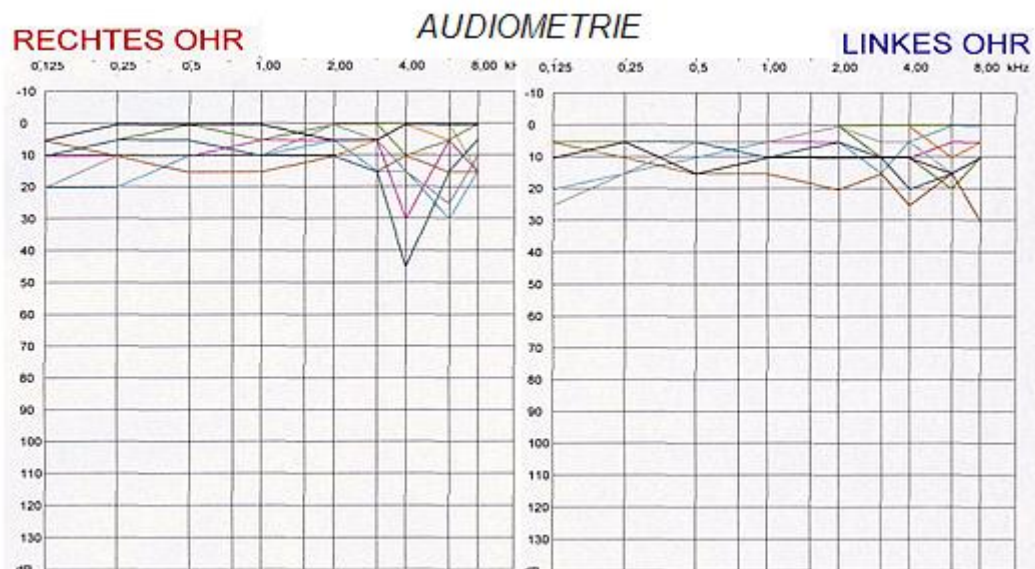


Abbildung 26 Tonschwellenaudiogramme von 10 Männern im Alter zwischen 36 und 58 Jahren, die über audiologische Probleme klagten

Zunächst werden die Einzelergebnisse zu jedem Patienten gelistet (Tabelle 14a). Auffälligkeiten sind darin rot hervorgehoben. Alle blau wiedergegebenen Homocystein-Werte liegen über $10\mu\text{mol/l}$, einem Grenzwert entsprechend der Empfehlung der American Heart Association.

Der Body mass index (BMI) wurde farblich hervorgehoben: schwarz = Norm 18,5–24,9 kg/m², blau = Übergewicht (Prä-Adipositas) 25-29,9 g/m², rot = Adipositas 30 und > kg/m². Eine weitergehende Differenzierung

Männer 30-39 Jahre:

Pat. Nr.	RR	Nic	BMI	Ad	Lep	gCh	HDL	LDL	Lp-a	TG	Hsre	GVS	PAI	Hoc
				>15	5,63	200	>45	<130	30	200	5,7		3,5	15
14	↑	Ø	25,4	–	–	271	42	149	86,7	222	6,7	?	4,8	12
180	Ø	Ø	26,6	5,9	2	227	53	138	20,4	114	3,97	IR	4,3	?
205	Ø	Ø	26,8	4,1	36	155	29	99	6,59	616	6,47	IGT	5,4	9,7

Männer 40-49 Jahre:

152	Ø	Ø	26,0	8,8	8	259	49	189	17,7	81,3	4,91	IR	2,7	11
160	Ø	+	26,9	4,4	19	185	40	128	5,06	129	5,12	IR	5,4	9,2
165	Ø	Ø		9,6	28	221	58	144	17,3	87,4	4,32	?	2,7	14
190	Ø	Ø	27,4	6,5	32	280	61	189	20,9	139	5,35	IR	2,7	13
203	↑	Ø	29,4	6,5	32	280	61	189	20,9	139	5,35	DM	4,5	18

Männer 50-59:

143	↑	Ø	25,4	–	–	242	42	149	86,7	222	6,7	?	–	–
182	↑	Ø	31,1	4,2	54	143	43	88	6,08	137	5,7	IGT	–	9,2

Tabelle 14a Laborergebnisse von 10 Männern im Alter zwischen 30-59 Jahren mit überwiegend Tinnitussymptomatik und einzelnen beginnenden Abweichungen des Normgehörs
RR=Blutdruck: ↑=Hypertonus; ↓=Hypotonus; BMI=Body mass index; Ad=Adiponektin; Lep=Leptin; gCh=gesamt Cholesterin, HDL, LDL Lp(a)=Lipoprotein a; TG=Triglyceride; GVS = Glukoseverwertungsstörungen, klassifiziert in IR=Insulinresistenz, IFG (impaired fasting Glucose)=gestörte Nüchternglucose; IGT (impaired glucose tolerance)= gestörte Glukose-toleranz, DM=Diabetes mellitus Typ II; Hsre=Harnsäure; PAI=Plasminogen-Aktivator-Inhibitor; Hoc=Homocystein

unterblieb. In der Tabelle (14b) werden die Ergebnisse der IGF-1, IGF-BP3 und deren Quotient gelistet und mit den Stoffwechselveränderungen in farblicher symbolischer Form komplettiert. In Tabelle 14c erfolgt dann

Pat.	RR	Nic	BMI	Ad	Lep	IGF-BP3	IGF1/IGF-BP3	IGF-1	Stoffwechselstörungen							
Nr.				>15	5,63	2,5-3,3	45-65	230-360								
14	↑	Ø	25,4	?	?	?	?	?	Chol	LDL	Lp(a)		Hsre	?	PAI	
180	Ø	Ø	26,6	5,9	2	5,7	86,1	491	Chol					IR	PAI	
205	Ø	Ø	26,8	4,1	36	6,4	36,9	236				TG	Hsre	IFG	PAI	
152	Ø	Ø	26,0	8,8	8	4,0	93,8	375	Chol	LDL				IR		
160	Ø	+	26,9	4,4	19	4,0	78,5	314						IR	PAI	
165	Ø	Ø	?	9,6	28	4,6	61,3	282	Chol	LDL				?		
190	Ø	Ø	27,4	6,5	32	5,4	50,9	275	Chol	LDL				IR		
203	↑	Ø	29,4	6,5	32	6,3	34,3	216	Chol	LDL	Lp(a)	TG	Hsre	DM	PAI	Hocy
143	↑	Ø	25,4	?	?	?	?	?	Chol	LDL	Lp(a)	TG	Hsre	?		
182	↑	Ø	31,1	4,2	54	4,2	48,8	205					Hsre	IGT		

Tabelle 14b Darstellung der pathologischen Entgleisungen bei 10 Männern mit Leitsymptom Tinnitus und beginnenden Abweichungen des Normgehörs. GVS = Glukoseverwertungsstörung; NGT= Normale Glukose Toleranz; IR = Insulinresistenz; IFG = Impaired fasting glucose; IGT = impaired glucose tolerance; DM = Diabetes mellitus Typ II. BMI (Body mass Index blau = Übergewicht, rot = Adipositas), übrige Zahlen in rot = Normabweichung, blau = Unternormwert

eine Zusammenstellung aller Risikofaktoren. Fehlende einzelne Laborparameter wurden von einer prozentualen Bewertung ausgeschlossen. Bei einem durchschnittlichen Übergewicht (BMI=26,4) und einer

Adipositas I. Grades (BMI=31,1) gibt es Auffälligkeiten im Adiponektin

Pat.Nr.	Alter	BMI	gCh	HDL	LDL	Lp(a)	TG	Hsre	nBZ	HbA1	PAI	Hocy	GV	RR	Nic	Risk
			200	>35	<130	30	200	5,7	0	5,8	3,5	15				
152	48	26,0	259	49	189	17,7	81,3	4,91	80	6,5	2,7	11	IR	↑	Ø	3,5+IR
160	40	26,9	185	40	128	5,06	129	5,12	84	5,3	5,4	9,2	IR	Ø	+	2,5+IR
182	58	31,1	143	43	88	6,08	137	5,7	116	6,2	x	9,2	IGT	↑	Ø	3,0+IGT
190	42	27,4	280	61	189	20,9	139	5,35	96	5,5	2,7	13	DM	Ø	Ø	2,5+DM
203	40	29,4	277	50	191	32,1	238	6,12	144	6,5	4,5	18	DM	↑	Ø	8,5+DM
205	38	26,8	155	29	99	6,59	616	6,47	94	4,6	5,4	9,7	IFG	Ø	Ø	3,5+IFG

Tabelle 14c Zusammenstellung von Stoffwechselstörungen und Risikofaktoren für 6 Männer unterschiedlicher Altersgruppen, die subjektive audilogische Beschwerden klagten und beginnende Abweichungen vom Normgehör aufweisen

und – soweit ein OGTT erfolgt ist – einer nachgewiesenen Störungen der Glukoseverwertung. Ausgeprägte Störungen im Lipidstoffwechsel sind in allen Altersgruppen, mit Ausnahme des Pat. Nr. 182, der einen grenzwertigen Harnsäurespiegel und ein gestörte Glukosetoleranz inklusive einer peripheren Insulinresistenz aufweist. Pathologische Veränderungen im Hormon-Komplex IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1, synonym Somatomedin C) und seinem Bindungsprotein IGFBP-3 ist bei jedem dieser Teilnehmer zu konstatieren (Tabelle 14b). Differenziert man die Gruppe der „Normalhörenden“, nochmals in eine Untergruppe „geringe Abweichungen“ (partieller Hörverlust in mindestens einer Frequenz: Pat. Nr. 152, 160, 182, 190, 203 und 205) und einer Untergruppe „Normgehör“ (trotz subjektiver Klagen keinerlei audiometrischen Veränderungen: Pat. 14; 180; 165; 143), ergibt sich nachfolgendes Bild. Das auffälligste Merkmal dieser Gruppe von männlichen Patienten mit beginnender, d.h. erstmaliger Ohrsymptomatik, ist neben einer Pathologie des Lipidstoffwechsels (66%), der Harnsäurewerte (50%), des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors (50%) und des Homocysteins (50%) eine Störung des Glucosestoffwechsels (100%). In Tabelle 14d werden die Risikofaktoren der Männer mit Klagen, aber ohne Normabweichung ihres Gehörs zusammengestellt.

Pat.Nr.	Alter	BMI	gCh	HDL	LDL	Lp(a)	TG	Hsre	nBZ	HbA1	PAI	Hocy	GV	RR	Nic	Risk
			200	>35	<130	30	200	5,7	110	5,8	3,5	15				
14	36	25,4	271	42	149	86,7	222	6,7	77	5,5	4,8	12	?	↑	Ø	6,5
180	31		227	53	138	20,4	114	3,97	78	4,8	4,3	x	IR	Ø	Ø	3+IR
165	43		221	58	144	17,3	87,4	4,32	85	5,6	2,7	14	?	Ø	Ø	2
143	51	25,4	242	42	149	86,7	222	6,7	76	x	x	x	?	↑	Ø	6,5

Tabelle 14d Zusammenstellung von Risikofaktoren für 4 Männer unterschiedlicher Altersgruppen, die subjektiven audilogische Beschwerden klagten aber noch keine Abweichungen vom Normgehör aufweisen

Die Bewertung dieser Gruppen Männer mit Ohrbeschwerden und ihre Untergruppen ist in Tabelle 14e wiedergegeben.

Stoffwechselfaktor	Erste Ohrsymptomatik Männer N = 10	davon Normgehör N = 4	Erste Abweichungen N = 6
Adiponektin	100	100	100
Leptin	100	100	100
IGF-1; IGFBP-3;	100	100	100
Lipidstoffwechsel	80	100	66
Glukosestoffwechsel	70	25	100
Harnsäure	40	50	50
PAI	50	75	50
Homocystein	50	100	50
Essentielle Hypertonie	50	50	50
Rauchen	10	0	16

Tabelle 14e Auswertung der Laborbefunde der „Normgruppe“ mit 10 Männern. Angaben in Prozent.

Im Ergebnis wird ersichtlich, dass alle über subjektive akustische Ohrprobleme klagenden 10 männlichen Teilnehmer Stoffwechselstörungen unterschiedlicher Schwere und Kombinationen aufweisen. Bei jedem der 6 Teilnehmer, die partiell eine Absenkung der Hörschwelle aufwiesen, konnte als auffälligstes Merkmal eine Störung im Glukosestoffwechsel festgestellt werden.

8.2.2.b Weibliche Teilnehmer

17 weiblichen Teilnehmerinnen ohne nachweisbare audiometrische Hörstörung (Abbildung 23) klagten über akustische Probleme (Tinnitus). Patientinnen Nr. 28, 71, 39, 66 und 114 gaben Hörminderung und Patientin Nr. 90 einen Ohrdruck an.

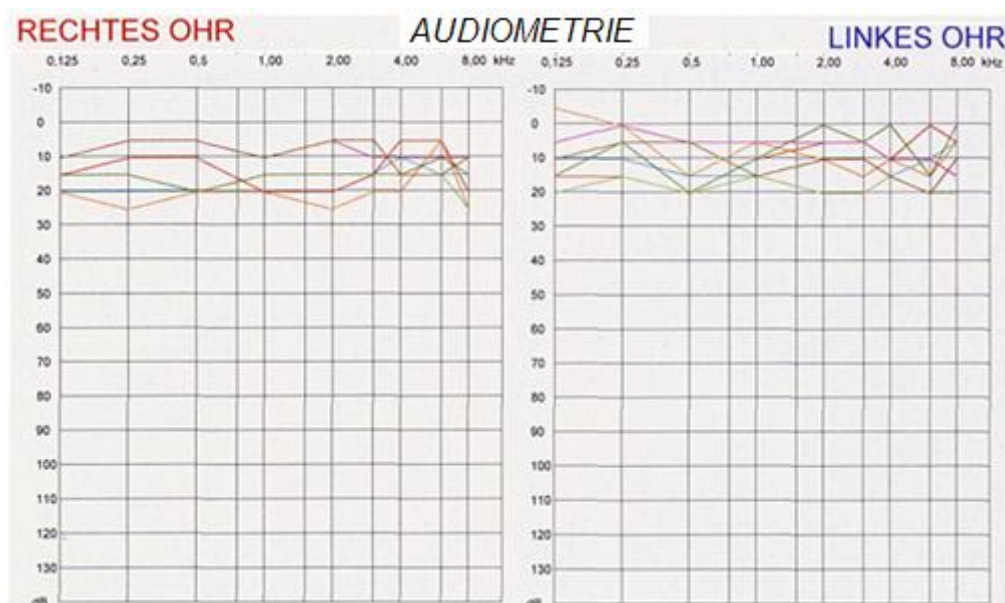


Abbildung 27 Tonschwellenaudiogramme von 17 normhörigen Frauen im Alter von 43 bis 65 Jahren, die über audiologische Probleme klagten.

Das Basislabor 1 (kleines Blutbild) zeigte bis auf individuelle anämische Situationen, die besonders in der Altersklasse 40–49 Jahre (Pat.Nr.88, 188,193) zu 33% auftraten, keine weiteren Auffälligkeiten (Tabelle 15).

Frauen Basislabor 1 normhörig

	Hb g/dl	Ery Mio	Leuk Tsd.	Thro Tsd.	MCHC g/dl	MCH pg	MCV fl	HK%
Referenzwerte	12-16	4,2-6,2	4-10	150-400	28-38	26-35	83-110	37-53
Alter 30-39	14,9	4,4	7	324	34,1	34,0	99,6	43,6
40-49	12,9	4,3	6,5	276	33,9	30,5	90,1	38,1
50-59	13,4	4,4	5,7	232	33,7	30,5	91,0	40,1
60-69	9,1	3,0	6,9	195	34,2	30,8	90,0	26,7

Tabelle 15 Durchschnittswerte Basislabor 1 (kleines Blutbild) von 17 normhörigen Frauen mit subjektiv-sensorischen Ohrbeschwerden, sortiert nach Altersgruppen. Blaue Zahlen = Unternormwerte

Rechnet man eine anämische Patientin der Altersklasse 60-69 (Pat. Nr. 8) hinzu, fand sich insgesamt eine Anämie in 23,5% (Tabelle 16).

	Pat. Nr.	Hb g/dl	Ery Mio	Leuk Tsd.	Thro Tsd.	MCHC g/dl	MCH pg	MCV fl	HK%
Referenzwerte		12-16	4,2-6,2	4-10	150-400	28-38	26-35	83-110	37-53
Alter 40-49	88	8,7	2,9	5,3	184	34,5	30,4	88	25,1
	188	12,2	4	5,7	245	34,1	30,4	89,2	35,8
	193	11,9	3,9	4,6	355	34,5	32,1	93,2	34,7
60-69	8	9,1	3	6,9	195	34,2	30,8	90	26,7

Tabelle 16 23,5% anämische Frauen in einer Gruppe von 17 Normhörenden, die über subjektiv-sensorische Probleme klagten. Blaue Zahlen = Unternormwerte

Die für jede Patientin erhobenen Labordaten zeigt Tabelle 17a, in der die pathologischen Werte wiederum rot hervorgehoben wurden.

Pat. Nr.	RR	Nic	BMI	Ad	Lep	gCh	HDL	LDL	Lp-a	TG	Hsre	GVS	PAI	Hoc
				>15	5,63	200	>45	<130	30	200	5,7	oGTT	3,5	15
28	Ø	Ø	19,5	--	--	216	65,4	137	41,6	67	4,4	?	2,6	8,3
71	↓	Ø	--	14	--	287	154	116	41	84	3,1	?	--	17
88	↑	Ø	34,2	21	100	189	54,9	121	8,6	65	4,4	NGT	3,9	11
90	↑	Ø	44,5	8,4	100	255	53	168	1	230	6,9	IFG	4,5	10
129	↓	Ø	28,1	3,1	--	209	52	145	8,2	122	4,2	?	3,2	11
173	Ø	Ø	27,4	31	100	230	60	154	29,6	93,3	3,0	IR	4,2	9,6
188	Ø	Ø	25,9	7,3	34	183	58	114	17,1	75,2	4	IR	3,1	7,2
193	Ø	Ø	24,5	13	46	140	74	63,5	9,5	39	3,7	IR	2,6	9,4
207	Ø	Ø	39,7	14	100	200	67	119	1,2	105	5,2	IR	2,3	16
227	Ø	Ø	37,0	1,7	100	220	53	141	63,1	219	5,0	IGT	4,7	11
39	↑	Ø	--	9,5	--	203	81,6	109	8,16	60	3,2	?	3,3	10
66	↑	+	23,6	8	13	231	56	95	16,8	196	4,3	IGT	95	11
92	↑	+	30,5	6,8	100	236	58,2	151	14,4	136	5,7	NGT	5,7	17
108	Ø	Ø	28,7	--	--	166	31	115	--	100	3,8	DM	--	--
114	Ø	Ø	30,0	11	46	255	70	168	8	117	5,21	DM	--	7,5
132	↑	Ø	--	11	100	212	63	134	28,8	163	3,14	IFG	8,8	11
8	Ø	Ø	23,7	18	21	219	56	128	125	66	3,7	NGT	2	7,8

Tabelle 17a Labordaten von 17 Patientinnen mit ersten akustischen Problemen ohne gravierende audiologische Schwellenabweichungen. GVS = Glukoseverwertungsstörung; NGT= Normale Glukose Toleranz; IR = Insulinresistenz; IFG = Impaired fasting glucose; IGT = impaired glucose tolerance; DM = Diabetes mellitus Typ II.

In der Tabelle 17b werden die Ergebnisse der IGF-1, IGF-BP3 und deren Quotient gelistet und mit den Stoffwechselveränderungen (in farblicher symbolischer Form) komplettiert.

Pat. Nr.	BMI	Ad	Lep	IGF-BP3	IGF 1/IGF-BP3	IGF-1	Stoffwechselstörungen					
		>15	5,63	2.5-3.3	45-65	230-360	Chol	LDL	Lp(a)	TG	IFG	PAI
28	19,5	--	--	--	--	--	Chol	LDL	Lp(a)	?		
71	--	14	--	--	--	--	Chol		Lp(a)	?		Hocy
88	34,2	21	100	4	--	214	Chol	LDL		NGT	PAI	
90	44,5	8,4	100	6	--	190	Chol	LDL		TG	IFG	PAI
129	28,1	3,1	--	--	--	--	Chol	LDL		Hsre	?	
173	27,4	31	100	5	50	250	Chol			IR	PAI	
188	25,9	7,3	34	5,2	65,2	339				IR		
193	24,5	13	46	3,9	63,6	248				IR		
207	39,7	14	100	4,7	33,6	158	Chol			IR		Hocy
227	37,0	1,7	100	7,6	22,8	173	Chol	LDL	Lp(a)	TG	IGT	PAI
39	--	9,5	--	--	--	--	Chol			?		
66	23,6	8	13	--	--	--	Chol			IGT	PAI	
92	30,5	6,8	100	3,3	39,4	130	Chol	LDL		IR	PAI	Hocy
108	28,7	--	--	6	--	222			HDL+	NGT		
114	30,0	11	46	5,8	--	323	Chol	LDL		IGT		
132	--	11	100	--	--	--	Chol	LDL		IFG	PAI	
8	23,7	18	21	4,3	--	312	Chol		Lp(a)	IR		

Tabelle 17b Darstellung der pathologischen Stoffwechselfaktoren bei 17 Frauen mit ersten akustischen Problemen (Leitsymptom Tinnitus) und beginnenden Abweichungen des Normgehörs

In der Gruppe der „normalhörenden“ Frauen gaben die Patientinnen Nr. 28, 39, 66, 71 und 114 Hörprobleme an, während die Pat. Nr. 90 über Ohrdruck klagte. Minimale audiometrische Abweichungen von der Norm (Untergruppe U3) konnten aber lediglich bei den Patientinnen Nr. 28, 66 und 207 (U3 im oberer Teil der Tabelle 17c) festgestellt werden. In beiden Untergruppen mit subjektiv geklagten ersten Hörproblemen fanden sich Störungen des Lipid- und Glukosestoffwechsels in gleichem Umfang.

Untergruppen	Pat.Nr.	BMI	gCh	HDL	LDL	Lp(a)	TG	Hsre	nBZ	HbA1	PAI	Hocy	GV	RR	Nic	Risk
U3 leichte Abweichung	28	19,5	216	65,4	137	41,8	67	4,4	96	6,6	2,6	8,3	HbM1c	Ø	Ø	3+HbA1c
	66	23,6	231	56	95	16,8	196	4,3	92	5,3	95	11	IGT	↑	+	5+IGT
	207	39,7	200	67	119	1,2	105	5,2	87	5,7	2,3	16	IR	Ø	Ø	3+IR
Norm	39	--	203	81,6	109	8,16	60	3,2	84	6,4	3,3	10	HbM1c	Ø	Ø	2+HbA1c
	71	--	287	154	116	41	84	3,1	62	5,5	--	17	?	Ø	Ø	3
	90	44,5	255	53	168	1	230	6,87	108	5,4	4,5	10	IFG	↑	Ø	7+IFG
	114	30	255	70	168	8	117	5,21	96	5,9	--	7,5	IGT	Ø	Ø	4+IGT

Tabelle 17c Zusammenstellung von Risikofaktoren für 7 Frauen unterschiedlicher Altersgruppen in Kombination mit dem Ergebnis dem OGTT, die subjektive audiologische Beschwerden klagten und 3 von ihnen beginnende Abweichungen vom Normgehör aufweisen (U3 oberes Kästchen) und 4 Patientinnen (unteres Kästchen), die noch Normgehör aufwiesen

Die Tabelle 17d listet die Laborergebnisse von 10 der übrigen Frauen aus der Gruppe der Normhörigen auf, die subjektive erste Ohrprobleme aber keine Hörminderung angaben. Bei Pat. Nr. 227 handelte es sich zudem um eine Frühschwangerschaft, die wegen ihrer Laborwerte umgehend zur gynäkologischen Risikoberatung überwiesen wurde. Patientin Nr. 108 zeigte bei geklagten Tinnitusbeschwerden lediglich ein erniedrigtes HDL.

Pat.Nr.	Alter	BMI	gCh	HDL	LDL	Lp(a)	TG	Hsre	nBZ	HbA1	PAI	Hocy	GV	RR	Nic	Risk
			200	>35	<130	30	200	5,7	110	5,8	3,5	15				
8	65	23,7	219	56	128	125	66	3,7	97	5,7	2	7,8	IFG	↑	Ø	4+IGF
88	47	34,2	189	54,9	121	8,55	65	4,4	92	5,2	3,9	11	o.B.	↑	Ø	3
92	58	30,5	236	58,2	151	14,4	136	5,69	93	5,6	5,7	17	IR	Ø	Ø	6+IR
108	55	28,7	166	31	115	-	100	3,8	93	4,2	-	-	o.B.	Ø	Ø	2,5
129	36	28,1	209	52	145	8,15	122	4,22	90	5,4	3,2	11	?	↑	Ø	3,5
132	57	-	212	63	134	28,8	163	3,14	101	5,4	8,8	11	IFG	↑	Ø	5+IFG
173	43	27,4	230	60	154	29,6	93,3	2,96	84	5,1	4,2	9,6	IR	Ø	Ø	2,5+IR
188	44	25,8	183	58	114	17,1	75,2	4	80	5,6	3,1	7,2	IR	Ø	Ø	1,5+IR
193	42	24,5	140	74	63,5	9,46	39	3,67	82	5	2,6	9,4	IR	Ø	Ø	0+IR
227	44	37	220	53	141	63,1	219	5,02	88	5,5	4,7	11	IGT	Ø	Ø	6+IGT

Tabelle 17d Zehn weitere Patientinnen, die über Ohrprobleme klagten, ohne gravierende Normabweichungen im Tonschwellenaudiogramm. Pat. Nr. 108 und 227 wurde gesondert (s.o.) besprochen

Eine nochmalige anamnestische Befragung ergab nachträglich, einen länger zurückliegendes Schultergelenkstrauma mit nachfolgenden HWS-Beschwerden, den die Patientin anzugeben vergessen hatte. Rückblickend erfüllt die Patientin damit nicht die Aufnahmekriterien für die Studie. Der geklagte Tinnitus ist vertebrogen zu vermuten. Das erniedrigte HDL ist möglicherweise aufgrund fehlender ausreichender Beweglichkeit zu erklären. Die Laborergebnisse der verschiedenen Untergruppen diese Patientinnen mit ersten subjektiven audiologischen Beschwerden werden in Tabelle 17d gegenübergestellt.

Stoffwechselfaktor	Erste Ohrsymptomatik Frauen N = 17	davon Normgehör (U1) N = 10	Subjektive Hörminderung (U2) N = 7	Objektive Schwellenabweichung (U3) N = 3
Adiponektin	79	70	85	100
Leptin	100	100	100	100
IGF-1; IGFBP-3;	100	80	100	100
Lipidstoffwechsel	76	70	100	100
Glukosestoffwechsel	76	78	86	100
Harnsäure	6	0	43	0
PAI	50	56	40	33
Homocystein	50	56	57	66
Essentielle Hypertonie	35	40	29	33
Rauchen	12	0	14	33

Tabelle 17d Ergebnisse der Gruppe von (N=17). Eine Untergruppe mit 10 Frauen (U1) klagte über erste subjektive audiologische Beschwerden hatten absolutes Normgehör, 7 Frauen klagten zudem über Hörminderung (U2). Von diesen 7 Frauen zeigten nur 3 (U3) leichte beginnende audiometrische Abweichungen. Quantitative Zunahme der pathologischen Veränderungen der Glukosestoffwechselsstörungen und der Homocysteinämie in den Untergruppen von U1 nach U3.

In der untersuchten Gruppe der Frauen mit audiologischer Frühsymptomatik finden sich wiederkehrende pathologische Laborparameter. Es sind dies Störungen im Bereich Adiponektin, Leptin und des IGF-1 mit seinem Bindungsprotein IGFBP-3, Störungen des Lipid- und Glukosestoffwechsels zwischen 70 und 100%. In den Daten der untersuchten

Gruppe fällt mit der Zunahme subjektiver und objektiver Beschwerden auf, dass ein quantitativer Anstieg der Glukoseverwertungsstörungen und des Homocysteins feststellbar ist.

8.2.3 Gruppe der objektiven Hörstörungen

8.2.3.a Männliche Teilnehmer

Unter einer Gruppe von 85 Männern, in der audiometrischen Messung Hörschädigungen aufweisen, fanden wir 162 hörgeschädigte Ohren (95,3%). Nur 8 Patienten hatten eine einseitige Hörschädigung (Tabelle 18).

85 Männer = 170 Ohren (30 – 80 Jahre)	Rechts	Links
Normgehör (< 25 dB)	5	3
IOS basocochleär 25–40 dB	17	13
IOS basocochleär 40 – 60 dB	25	22
IOS basocochleär 60 – 80 dB	19	25
IOS geringgradig (25-40 dB)	6	4
zzgl. basocochleärer Verlust 40 – 60 dB	6	5
zzgl. basocochleärer Verlust 60 – 80 dB	6	3
zzgl. basocochleärer Verlust > 80 dB	1	3
IOS mittelgradig (40-60 dB)		
zzgl. basocochleärer Verlust 60 - 80 dB		3
zzgl. basocochleärer Verlust > 80 dB		1
IOS hochgradig >60 dB		3

Tabelle 18: Audiometrieergebnisse von Männern N= 85 im Alter zwischen 31 und 75 Lebensjahr, getrennt nach rechten und linken Ohren N=170

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse enthält Tabelle 19, geordnet

MÄNNER	Alter	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
	Alter ø	37,4	45,3	56,1	64,4	73,2
Anzahl N = 85 (Ohren N = 170)		5 (10)	21 (42)	18 (36)	36 (72)	5 (10)
BMI ø		26,48	28,28	30,34	28,61	28,05
Seite R = rechts / L = links		R L	R L	R L	R L	R L
Normgehör (< 25 dB)		1 0	4 2		1	
IOS basocochleär 25–40 dB		3	3 6	5 2	9 2	
IOS basocochleär 40 – 60 dB		3 1	8 5	4 3	8 11	2 2
IOS basocochleär 60 – 80 dB		1	5 6	1 7	10 10	2 2
IOS geringgradig (25-40 dB)				4 2	2 2	
zzgl. basocochleärer Verlust 40 – 60 dB		1 1	1 1	3	1 3	1
zzgl. basocochleärer Verlust 60 – 80 dB				1	5 3	
zzgl. basocochleärer Verlust > 80 dB				1	1 2	
IOS mittelgradig (40-60 dB)						
zzgl. basocochleärer Verlust 60 - 80 dB			1		2	
zzgl. basocochleärer Verlust > 80 dB						1
IOS hochgradig >60 dB				3		

Tabelle 19 Audiometrieergebnisse von Männern N= 85 (N= 170 Ohren) eingeteilt in Altersklassen.

nach Altersklassen und Graduierung der audiometrischen Ergebnisse, getrennt in jeweils rechte und linke Ohren. Der Anteil hörgeschädigter Ohren betrug bei Männern für die verschiedenen Altersklassen: 30-39 Jahre: 90,0%, 40-49 Jahre: 85,7%; 50-59 Jahre: 100%; 60-69 Jahre: 98,6%, ab 70. Lebensjahr: 100% (Abbildung 28).

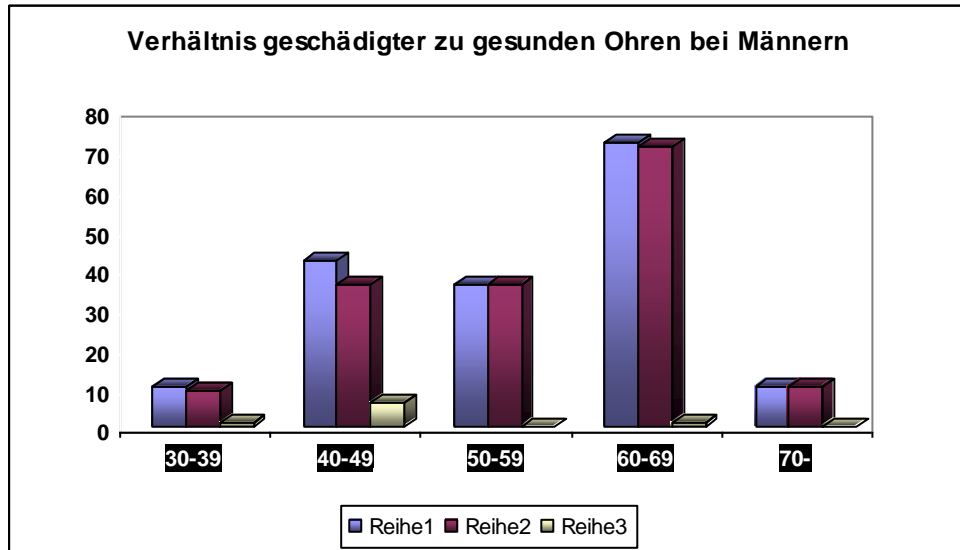


Abbildung 28 Männer: Verhältnis der geschädigten zu den gesunden Ohren. Reihe 1 = Gesamtanzahl N; Reihe 2 = Anzahl geschädigter Ohren, Reihe 3 = Anzahl gesunder Ohren

Das Basislabor 1 (kleines Blutbild) bei Männern in den Altersklassen mit Age Related Hearing Impairment (ARHI) 30 - >70 Jahre (Tabelle 20):

Basislabor 1 Männer mit Hörstörungen

	Hb g/dl	Ery Mio	Leuk Tsd.	Thro Tsd.	MCHC g/dl	MCH pg	MCV fl	HK%
Referenzwerte	12-16	4,2-6,2	4-10	150-400	28-38	26-35	83-110	37-53
Alter 30-39	15,3	5,0	5,2	211,6	34,02	31,0	91,4	44,9
40-49	15,5	5,1	6,9	216,9	34,18	29,6	90,96	45,8
50-59	14,5	4,6	6,4	228,4	33,84	31,5	93,3	43,0
60-69	14,6	4,8	6,2	218,6	33,54	30,1	91,6	43,5
70 -	15,0	6,0	5,4	194,2	33,82	30,4	90,0	44,0

Tabelle 20 Durchschnittswerte Basislabor 1 (kleines Blutbild) von 85 Männern mit nachgewiesenen Hörstörungen, sortiert nach Altersgruppen ohne Auffälligkeiten.

Das kleine Blutbild (Basislabor 1) bei Männern der Studie ist in allen Altersklassen vollkommen unauffällig. Individuelle pathologische Abweichungen kamen in dieser Testgruppe nicht vor.

Männer mit ARHI, Altersklasse 30-39 Jahre (N=5)

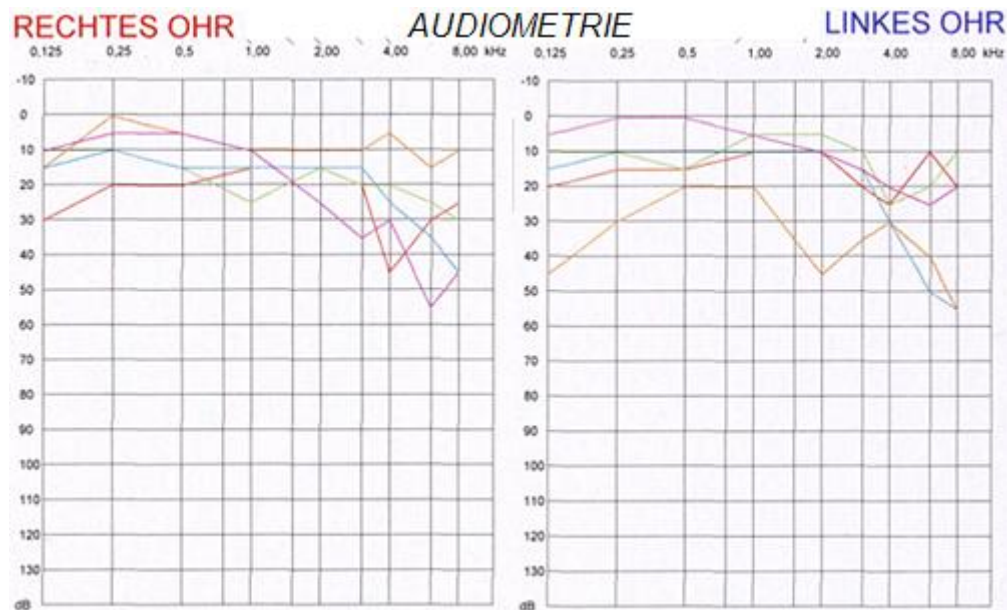


Abbildung 29 Audiometrieergebnisse von 10 Ohren von Männern im Alter von 30-39 Jahren mit Age Related Hearing Impairment

Abbildung 29 zeigt Hörverluste, die nicht seitensymmetrisch und interindividuell unterschiedlich starkt ausgebildet sind. Bei baso-cochleärer Einschränkung beginnt dies in der Regel ab 3 KHz und 4 KHz. Die weiteren Laboranalysen (Tabelle 21a) der Gruppe 30–39 jähriger Männer. Die pathologischen Ergebnisse der Tabelle 21a werden als

Männer 30 – 39 Jahre

Pat.Nr.	RR	Nicotin	BMI	Adip	Lep	gCh	HDL	LDL	Lp(a)	TG	Hsre	nBZ	HbA1	PAI	Hocy
				>15	5,63	200	>45	<130	30	200	5,7	110	5,8	3,5	15
2	Ø	Ø		-	-	194	46,3	129	-	94	6	82	-	-	-
47	Ø	Ø	28,19	7	-	233	46	162	-	123	-	-	-	-	30,6
68	Ø	Ø		4,4	61	118	31	83	37,6	110	6,58	107	5	8,2	10,5
105	Ø	Ø	28,73	3,6	-	216	38	147	26,1	155	6,23	101	5,5	4,3	11,8
220	Ø	Ø	22,53	4,6	18,6	247	40	151	11	133	5,14	86	5,6	3,2	17,8

Tabelle 21a Laborwerte hörgeschädigter Männer (ARHI) im Alter von 30-39 Jahren (N = 5)

farbige Grafik, dargestellt und kombiniert mit den Ergebnissen für die IGF-1 Bestimmung wird in Tabelle 21b gezeigt.

Männer 30 – 39 Jahre

	BMI	Adip	Lep	IGF-BP3	IGF 1/IGF-BP3	IGF-1	Stoffwechselstörungen			
ID		>15	5,63	2.5-3.3	45-65	230-360				
2	-	-	-	-	-	-		?	Hsre	
47	28,19	7	-	-	-	-	Chol	?		Hocy
68	-	4,4	61	5,4	36,3	196		IGT	Hsre	PAI
105	28,73	3,6	-	3,1	109,0	338	Chol	IGT	Hsre	PAI
220	22,53	4,6	18,6	5,9	37,3	220	Chol	IR		Hocy

Tabelle 21b Männer (N = 5) in der Altersklasse 30-39 Jahren: IGF-1 Ergebnisse und die ermittelten Stoffwechselstörungen als farbige Grafiken hervorgehoben bei ARHI

Zusammenfassung der Ergebnisse und Feststellung des individuellen Risikofaktors (Risk.F.) erfolgt in Tabelle 21c. Der durchschnittliche

Männer 30 – 39 Jahre

Pat.Nr.	BMI	gCh	HDL	LDL	Lp(a)	TG	Hsre	nBZ	HbA1	PAI	Hocy	GV	RR	Nic.	Risk.F.
		200	>45	<130	30	200	5,7	110	5,8	3,5	15				
2	?	194	46,3	129	-	94	6	82	-	-	-	?	0	0	1
47	28,19	233	46	162	-	123	-	-	-	-	30,6	?	0	0	3,5
68	?	118	31	83	37,6	110	6,58	107	5	8,2	10,5	IGT	0	0	4 + IGT
105	28,73	216	38	147	26,1	155	6,23	101	5,5	4,3	11,8	IGT	0	0	5 + IGT
220	22,53	247	40	151	11	133	5,14	86	5,6	3,2	17,8	IR	0	0	3 + IR

Tabelle 21c Zusammenfassung der Ergebnisse Männern Altersklasse 30 – 39 Jahre ARHI.
Der Ø Risikofaktor F beträgt 3,9.

Risikofaktor (summierte Einzelrisikofaktoren + GVS) beträgt in der Altersklasse 30–39 jähriger Männer 3,9. Eine prozentuale Zusammenfassung der Labor-Risikoparameter bei Männern mit ARHI zeigt Tabelle 21d.

Ergebnisse %	Adipon.	Leptin	IGF-1	Lipide	GVS	H.re.	PAI	Hocy	RR	Nic.	Risk-F
Alter 30 - 39	100	100	100	80	100	60	66	60	0	0	3,9

Tabelle 21d Risikoparameter in Prozent, Männern mit ARHI, Altersklasse 30–39. Der Ø Risikofaktor beträgt 3,9

Männer mit ARHI, Altersklasse 40-49 Jahre (N=21)



Abbildung 30 Männern (N=21) Altersklasse 40-49 Jahre: Zehn typische Tonschwellenverläufe als Auszug von insgesamt von 21 audiometrischen Messungen bei ARHI (Age Related Hearing Impairment)

Auch bei den 40–49 jährigen Männer sind die Hörverluste nicht symmetrisch, weichen interindividuell von einander ab und beginnen basocochleär zwischen 2 KHz und 4 KHz. Die Laboranalysen (Tabelle 22a) der Gruppe 40 – 49 jähriger Männer.

Risikoparameter Männer 40 - 49 Jahre

Pat.Nr.	BMI	gCh	HDL	LDL	Lp(a)	TG	Hsre	nBZ	HbA1	PAI	Hocy	GV	RR	Nic.	Risk.
3	27,46	262	72,1	150	-	92	7,2	80	-	-	-	?	Ø	Ø	3
4	-	197	60	114	-	116	10	-	-	-	-	?	Ø	Ø	1?
11	-	216	29,2	-	6,5	487	7,3	93	-	-	9,3	?	Ø	Ø	3
34	-	219	172	146	-	-	6,7	-	-	-	-	?	Ø	Ø	3
56	41,97	227	45	137	6,0	225	5,7	-	5,8	-	14,9	IR	↑	Ø	4,5+ IR
60	27,47	313	60	216	6,0	186	5,1	67	5,6	>95	27,9	IGT	↑	+	6+ IGT
61	26,88	194	54	128	121	62	4,9	94	5,5	10	16,2	NGT	Ø	Ø	2,5
64	26,88	298	98	182	8,7	91	4,1	62	6,0	59	20,2	IR	↑	Ø	5,5+ IR
95	-	185	55	126	-	53	5,0	85	-	-	-	?	↑	Ø	1?
98	-	222	52,3	137	9,9	165	6,4	104	5,4	3,9	8,7	?	Ø	Ø	4
102	30,00	220	37,9	128	48,4	273	7,3	113	5,6	9,4	8,3	IFG	Ø	Ø	7+ IFG
146	29,22	251	42	183	39,6	149	5,6	92	5,5	7,2	13,7	IR	↑	Ø	5,5+ IR
147	25,50	219	53	145	13,5	71,1	6,15	88	5,8	2,5	14,3	IR	↑	Ø	5,5+ IR
148	25,25	286	50	196	18,7	135	6,4	86	5,6	-	8,5	IR	Ø	Ø	3,5+ IR
154	-	265	47	201	-	120	5,4	-	-	-	-	?	↑	Ø	3
164	26,78	256	51	185	2	131	8,6	91	5,5	10,9	14,0	IR	Ø	Ø	5+ IR
179	29,10	180	39	124	4,9	123	9,8	100	5,9	5,9	-	IR	Ø	Ø	5+ IR
181	29,49	183	54	108	10,9	87,1	5,5	94	5,8	11,6	-	IGT	Ø	Ø	1,5+ IGT
189	27,41	216	48	156	7,02	95,6	6,2	92	5,2	8,3	12,7	IR	Ø	Ø	4,5+ IR
194	29,96	264	39	186	15,5	208	6,8	94	5,5	2,9	15,5	IR	↑	+	8,5+ IR
218	20,90	276	48	193	4,61	168	4,9	107	5,6	4,7	17,9	IR	Ø	Ø	4+ IR

Tabelle 22a Männern (N=21) Altersklasse 40-49 Jahre: Laborergebnisse und Risikoparameter bei ARHI (Age Related Hearing Impairment) Altersklasse 40–49 Jahre. Der Ø Risikofaktor beträgt 4,7

Eine Zusammenstellung der pathologischen Ergebnisse aus Tabelle 22a mit den Werten der IGF-1-Bestimmung wird in Tabelle 22b gezeigt.

Pat. Nr.	BMI	Ad	Lep	IGF-BP3	IGF 1/IGF-BP3	IGF-1	Stoffwechselstörungen				
		>15	5,63	2,5-3,3	45-65	230-360					
3	27,46	-	-	x	x	x	Chol	LDL	?	Hsre	
4	-	-	-	x	x	x			?	Hsre	
11	-	-	-	x	x	x	Chol	TG	?	Hsre	
34	-	-	-	x	x	x	Chol	LDL	?	Hsre	
56	41,97	4,4	32	5,58	33,5	187	Chol	LDL	TG	IR	
60	27,47	4,8	-	x	x	x	Chol	LDL		IGT	Hocy
61	26,88	-	-	x	x	x	Chol	Lp(a)		NGT	Hocy
64	26,88	12,1	-	5,3	56,4	299	Chol	LDL		IR	Hocy
95	-	-	-	x	x	x			?		
98	-	10,8	-	x	x	x	Chol	LDL		?	Hsre
102	30,00	6,7	29	5,1	42,3	216	Chol		TG	IFG	Hsre
146	29,22	3,2	16,5	5,3	68,3	362	Chol	LDL	Lp(a)	IR	Hocy
147	25,50	3,2	8,5	4,6	77	354	Chol	LDL		IR	Hsre
148	25,25	2,5	27	3,2	95,3	305	Chol	LDL		IR	Hsre
154	-	-	-	x	x	x	Chol	LDL		?	
164	26,78	5,5	23	5,8	65,7	381	Chol	LDL		IR	Hsre
179	29,10	1,6	76	4,6	60,2	277				IR	Hsre
181	29,49	0,6	50	4,5	43,1	194				IGT	
189	27,41	-	-	5,4	55,2	298	Chol	LDL		IR	Hsre
194	29,96	8,2	14,1	4,1	119,5	490	Chol	LDL	TG	IR	Hsre
218	20,90	3,8	2	4,5	33,6	151	Chol	LDL		IR	Hocy

Tabelle 22b Männern (N=21) Altersklasse 40-49 Jahre: Laborergebnisse IGF-1 Bestimmungen kombiniert mit farbige Grafik der Stoffwechselstörungen bei ARHI (Age Related Hearing Impairment)

Die Laborergebnisse bei Männern, Altersklasse 40–49 Jahre, mit ARHI sind in Tabelle 22c prozentual zusammengefasst wiedergegeben und mit den Ergebnissen der Männer, Altersklasse 30 – 39 Jahre verglichen. Auch

hier gibt es einen Anstieg des Risikofaktors mit ansteigendem Alters.

Ergebnisse %	Adipon.	Leptin	IGF-1	Lipide	GVS	H.re.	PAI	Hocy	RR	Nic.	Risk-F
Alter 30 - 39	100	100	100	80	100	60	66	60	0	0	3,9
40 - 49	100	90	100	76	93	57	77	72	38	6	4,7

Tabelle 22c Männer (N=21) Altersklassen 40–49 Jahre: Zusammenfassung der Ergebnisse; Der Ø Risikofaktor beträgt 4,7. Risikoparameter in Prozent im Vergleich mit Männern (N=5) der Altersklasse 30–39 Jahre

Männer mit ARHI, Altersklasse 50-59 Jahre (N=18)



Abbildung 31 Männern (N=18) Altersklasse 50-59 Jahre: Zehn typische Tonschwellenverläufe als Auszug von insgesamt von 18 audiometrischen Messungen bei ARHI (Age Related Hearing Impairment)

Abbildung 31 zeigt zunehmend Hörverluste, teils pancochleär verlaufend, überwiegend jedoch ab 2 KHz apicocochleär beginnend, selten symmetrisch ausgebildet von individuell sehr unterschiedlicher Graduierung. Die Laboranalysen (Tabelle 23a - d):

Männer 50 – 59 Jahre

Pat.Nr.	RR	Nicotin	BMI	Adip	Lep	gCh	HDL	LDL	Lp(a)	TG	Hsre	nBZ	HbA1	PAI	Hocy
				>15	5,63	200	>45	<130	30	200	5,7	110	5,8	3,5	15
29	Ø	Ø	25,80	-	-	245	44,9	144	1,9	279	6,3	91	5,2	7,6	9,8
37	Ø	Ø	-	-	-	171	30,8	105	9,39	174	6,9	64	5,5	3,5	13
40	↑	Ø	30,19	7,5	41	180	50,6	99,6	2	148	7,1	106	5,5	3,5	13
49	Ø	+	-	5,8	-	281	57,8	172	11,9	256	6,4	95	6	9,1	33,2
52	Ø	Ø	32,70	3	12	214	44	137	15,6	164	5,7	96	5,5	84	8,79
55	↑	Ø	34,80	-	-	222	-	146	-	138	5,5	84	-	-	-
69	Ø	Ø	25,16	3	-	175	45	108	6	109	5,3	62	5,6	-	24,7
96	Ø	Ø	28,09	25,9	6,8	229	67,8	147	14,1	72	7,5	110	5,6	3,2	13,2
97	↑	Ø	30,25	4,7	19,8	230	44,3	114	2	358	7,5	103	5,6	10,9	9,3
100	↑	Ø	35,44	12,4	-	135	38,6	75,4	88,9	105	8,4	112	5,3	1,1	32,4
145	↑	Ø	37,65	3,9	28	173	59	96	47,1	149	7,43	97	5,3	5,2	12
151	↑	Ø	33,63	1,8	-	226	44	158	22,3	259	7,95	100	5,7	9,5	15,3
159	Ø	Ø	28,07	5,5	30	284	47	195	4,41	193	5,61	102	5,4	4,4	11,2
166	Ø	Ø	27,41	6,7	15	287	54	185	0,6	171	6,9	95	5,3	4,9	12,1
182	↑	Ø	31,14	7,9	36	120	43	121	44,7	120	4,63	95	5,6	5	12
192	Ø	Ø	26,30	1,5	11,3	205	41	136	2	113	5,38	90	6,1	5,3	14,7
200	Ø	Ø	29,32	-	-	221	37	162	-	-	-	107	-	-	15,9
219	Ø	Ø	29,63	4,5	42	215	43	149	15,3	115	6,01	89	5,4	5,4	12,5

Tabelle 23a Männern der Altersklasse 50–59 Jahre (N=18): Laborergebnisse bei ARHI

Eine Zusammenstellung der pathologischen Ergebnisse als farbige Symbole dargestellt mit den Werten der IGF-1-Bestimmung wird in Tabelle 23b gezeigt.

Pat. Nr.	BMI	Adip	Lep	IGF-BP3	IGF 1/IGF-BP3	IGF-1	Stoffwechselstörungen						
		>15	5,63	2,5-3,3	45-65	230-360	Chol	LDL	TG	IGT	Hsre		PAI
29	25,80	-	-	3,53	22	78				IR	Hsre	Hocy	
37	-	-	-	-	-	-				IGT	Hsre	Hocy	
40	30,19	7,5	41	4,4	49	216				IGT	Hsre	Hocy	
49	-	5,8	-	8,31	11,1	92,2	Chol	LDL	TG	IR	Hsre	Hocy	PAI
52	32,70	3	12	4,47	24,8	111	Chol	LDL		IGT			PAI
55	34,80	-	-	-	-	-	Chol	LDL		?			PAI
69	25,16	3	-	-	-	-						Hocy	
96	28,09	25,9	6,8	3,6	60,8	219	Chol	LDL		IFG	Hsre		
97	30,25	4,7	19,8	6	37	222	Chol		TG	IGT	Hsre		PAI
100	35,44	12,4	-	-	-	-	Chol		Lp(a)	IGT		Hocy	
145	37,65	3,9	28	5,2	40,7	212	Lp(a)		Lp(a)	IR	Hsre		PAI
151	33,63	1,8	-	4,1	80,2	329	Chol	LDL	TG	IFG	Hsre	Hocy	PAI
159	28,07	5,5	30	4,8	83,1	399	Chol	LDL		IFG			PAI
166	27,41	6,7	15	4,7	20,2	95	Chol	LDL		IGT	Hsre		PAI
182	31,14	7,9	36		72,2	469	Lp(a)			IGT			PAI
192	26,30	1,5	11,3	4,6	35,2	162	Chol	LDL		IGT		Hocy	PAI
200	29,32	-	-	-	-	-	Chol	LDL		IR		Hocy	
219	29,63	4,5	42	5,3	45,1	239	Chol	LDL		NGT	Hsre		PAI

Tabelle 23b Männern der Altersklasse 50 – 59 Jahre (N=18): Laborergebnisse der IGF-1 Bestimmungen kombiniert mit farbige Grafik der Stoffwechselstörungen bei ARHI (Age Related Hearing Impairment), NGT=Normale Glukosetoleranz

Bis auf Pat. Nr. 69, bei dem allerdings eine Glukoseverwertungsstörung nicht geklärt werden konnte, zeigt sich ein ausgeprägtes “Muster” an Stoffwechselstörungen. In Tabelle 23c werden die individuellen Risikofaktoren, so wie die Nikotingewohnheiten und Blutdruckverhalten festgestellt.

Pat. Nr.	BMI	Adip	Lep	gCh	HDL	LDL	Lp(a)	TG	Hsre	nBZ	HbA1	PAI	Hocy	RR	Nic	Risk
		>15	5,63	200	>45	<130	30	200	5,7	110	5,8	3,5	15			
29	25,80	-	-	245	44,9	144	1,9	279	6,3	91	5,2	7,6	9,8	Ø	Ø	6,5 + IGT
37	-	-	-	171	30,8	105	9,39	174	6,9	64	5,5	3,5	13	Ø	Ø	3,0 + IR
40	30,19	7,5	41	180	50,6	99,6	2	148	7,1	106	5,5	3,5	13	↑	Ø	3,5 + IGT
49	-	5,8	-	281	57,8	172	11,9	256	6,4	95	6	9,1	33,2	Ø	+	7,0 + IR
52	32,70	3	12	214	44	137	15,6	164	5,7	96	5,5	84	8,79	Ø	Ø	5,0 + IGT
55	34,80	-	-	222	-	146	-	138	5,5	84	-	-	-	↑	Ø	4,0 + ?
69	25,16	3	-	175	45	108	6	109	5,3	62	5,6	-	24,7	Ø	Ø	5,0 + ?
96	28,09	25,9	6,8	229	67,8	147	14,1	72	7,5	110	5,6	3,2	13,2	Ø	Ø	4,0 + IFG
97	30,25	4,7	19,8	230	44,3	114	2	358	7,5	103	5,6	10,9	9,3	↑	Ø	7,0 + IGT
100	35,44	12,4	-	135	38,6	75,4	88,9	105	8,4	112	5,3	1,1	32,4	↑	Ø	4,0 + IGT
145	37,65	3,9	28	173	59	96	47,1	149	7,43	97	5,3	5,2	12	↑	Ø	4,5 + IR
151	33,63	1,8	-	226	44	158	22,3	259	7,95	100	5,7	9,5	15,3	↑	Ø	9,0 + IFG
159	28,07	5,5	30	284	47	195	4,41	193	5,61	102	5,4	4,4	11,2	Ø	Ø	4,0 + IFG
166	27,41	6,7	15	287	54	185	0,6	171	6,9	95	5,3	4,9	12,1	Ø	Ø	5,0 + IGT
182	31,14	7,9	36	120	43	121	44,7	120	4,63	95	5,6	5	12	↑	Ø	3,5 + IGT
192	26,30	1,5	11,3	205	41	136	2	113	5,38	90	6,1	5,3	14,7	Ø	Ø	5,0 + IGT
200	29,32	-	-	221	37	162	-	-	-	107	-	-	15,9	Ø	Ø	3,5 + IR
219	29,63	4,5	42	215	43	149	15,3	115	6,01	89	5,4	5,4	12,5	Ø	Ø	5,0 + NGT

Tabelle 23c Männern der Altersklasse 50–59 Jahre (N=18): Laborergebnisse; Der Ø Risikofaktor beträgt 4,9 bei ARHI (Age Related Hearing Impairment)

Die Laborergebnisse bei Männern, Altersklasse 50–59 Jahre mit ARHI (Age Related Hearing Impairment) sind prozentual wiedergegeben und mit den Ergebnissen der Männer, Altersklasse 30–39 und 40–49 Jahre verglichen (Tabelle 23d).

Ergebnisse %	Adipon.	Leptin	IGF-1	Lipide	GVS	H.re.	PAI	Hocy	RR	Nic.	Risk-F
Alter 30 - 39	100	100	100	80	100	60	66	60	0	0	3,9
40 - 49	100	90	100	76	93	57	77	72	38	6	4,7
50 - 59	93	90	100	89	94	65	73	82	38	6	4,9

Tabelle 23d Ergebniszusammenstellung Männer der Altersklassen 50–59 Jahre (N=18): Risikoparameter in Prozent; Der Ø Risikofaktor dieser Altersgruppe beträgt 4,9.
Vergleich mit Männern der Altersklassen 30–39 Jahre (N=5) und
Männern der Altersklasse 40–49 Jahre (N=5) mit ARHI (Age Related Hearing Impairment)

Der Risikofaktor steigt mit den Altersgruppen kontinuierlich an, während die pathologischen Laborparameter keine große Schwankungsbreite zeigen.

Männer mit ARHI, Altersklasse 60-69 Jahre (N=36)

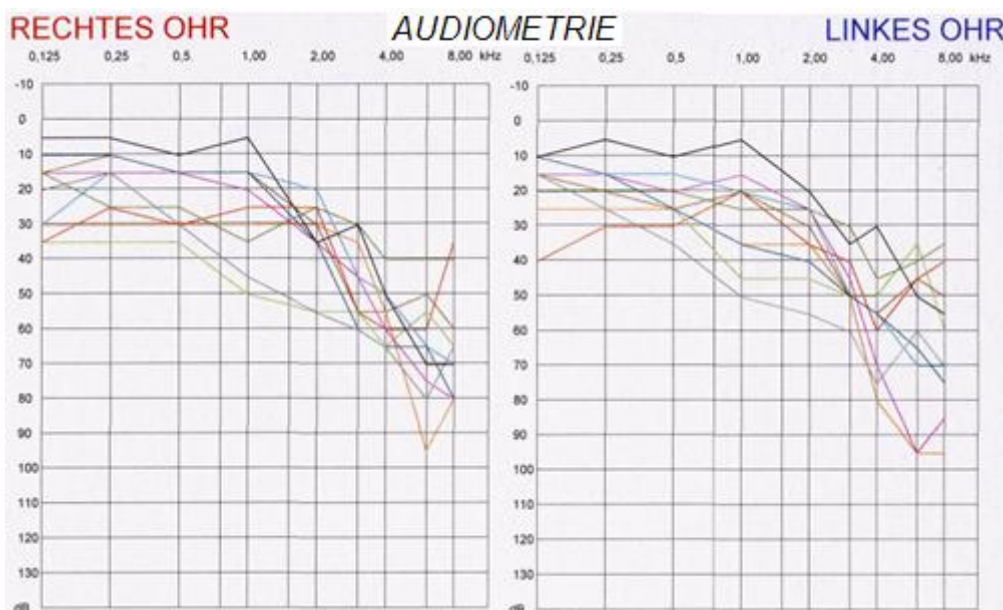


Abbildung 32 Männern (N=36) Altersklasse 60-69 Jahre: Zehn typische Tonschwellenverläufe als Auszug von insgesamt von 36 audiometrischen Messungen bei ARHI (Age Related Hearing Impairment)

Abbildung 32 zeigt überwiegend schrägabfallende Hörverluste. Diese beginnen im Gegensatz zur Altersgruppe der 50-59 jährigen schon ab 1KHz, sind selten symmetrisch ausgebildet von individuell sehr unterschiedlicher Graduierung. Der eingetretene Verlust der hohen Frequenzen geht einher mit einem sich auflösenden Diskriminationsverlust für das Sprachverständnis und für das Richtungsgehör. Der Schweregrad des eingetretenen Hörverlusts stellt bereits eine Indikation

zu Verordnung von elektronischen Hörsystemen (traditionell Hörgeräte genannt) beider Ohren dar.

Die Laboranalysen (Tabelle 32a) der Gruppe 60–69 jähriger Männer.

Männer 60 – 69 Jahre

Pat.Nr.	RR	Nicotin	BMI	Adip	Lep	gCh	HDL	LDL	Lp(a)	TG	Hsre	nBZ	HbA1	PAI	Hocy
5	Ø	Ø	-	>15	5,63	200	>45	<130	30	200	5,7	110	5,8	3,5	15
10	↑	+	31,00	7,2	10,3	224	43,4	133	66,8	237	5,7	152	8,1	7,2	-
12	↑	Ø	30,99	-	-	174	41,7	103	12,3	144	6,4	114	7,5	5,6	16,0
18	Ø	Ø	24,31	1,8	-	188	54,3	114	66,8	98	7,7	100	6,3	4,4	13,5
20	↑	Ø	31,00	-	-	184	47,0	99	-	140	6,1	148	7,2	-	-
25	↑	Ø	25,60	4	1,8	197	69,0	116	35,4	138	5,2	91	5,4	3,2	12,4
33	↑	Ø	33,90	-	26	180	94,5	74	5,46	58	4,7	144	5,9	8,9	14,7
43	↑	Ø	32,27	-	-	221	46,0	136	-	149	-	99	-	-	-
44	Ø	Ø	31,62	-	-	234	51,8	164	42,7	90	4,5	146	6,7	3,1	11,5
45	↑	Ø	-	5,9	-	228	61,1	143	2,0	118	4,9	129	5,4	2,7	10,4
48	Ø	Ø	28,24	5,7	-	232	39,6	159	2,0	166	5,0	93	5,6	3,6	19,0
50	Ø	Ø	28,37	6,1	-	220	30,7	144	69,7	225	6,3	97	5,6	8,0	13,4
51	↑	+	-	-	23	225	55,8	179	126	100	5,7	108	5,7	8,1	13
58	↑	Ø	28,40	4,6	6,6	291	48,5	214	75,4	144	5	98	5,5	3,3	9,0
67	Ø	Ø	25,01	10	-	319	64,0	231	2,25	96,4	4,9	87	5,5	3,1	9,8
73	↑	Ø	29,41	6,6	4,2	249	52,0	180	26,8	83	4,5	118	5,5	1,6	12,4
74	Ø	Ø	28,73	5,3	38	182	48,0	116	2,1	154	5,5	118	6,2	3,8	13,5
75	Ø	Ø	24,97	6,7	6,8	170	52,3	105	9,66	65	4,0	106	5,4	2,4	7,7
87	↑	Ø	23,12	4,9	3,6	178	44,0	119	3,2	76,2	5,7	162	7,6	3,3	11,2
91	Ø	Ø	-	-	-	182	49,0	116	-	85	4,7	199	11,4	-	-
94	↑	Ø	31,02	9,8	-	248	78,1	152	16	90	4,7	104	5,4	-	9,7
104	↑	Ø	28,72	3,9	8,7	194	53,0	124	5,06	86	5,9	106	5,4	1,5	16,3
112	↑	Ø	28,41	8,9	-	226	60,0	156	20,2	134	6,6	102	5,8	2,9	12,9
115	↑	Ø	25,89	10,7	13,9	276	52,0	194	2,0	157	6,0	155	6,4	5,5	9,9
124	↑	Ø	26,83	5,3	31	203	47,0	123	19,8	168	5,3	113	5,7	4,1	11,5
130	Ø	Ø	30,86	5,2	12,5	289	46,0	188	12,6	407	5,0	112	5,9	5,8	14,4
153	↑	Ø	-	5,1	>100	229	51,0	158	9,71	121	4,4	129	5,8	2,1	16
163	↑	+	-	3	7,9	190	39,0	124	4,96	221	7,8	106	7,8	5,2	12,8
177	Ø	Ø	23,18	12,4	15	264	87,0	163	8,89	63,3	4,1	91	5,5	3,9	12,1
184	Ø	Ø	27,44	7,9	36	120	43,0	121	44,7	120	4,6	95	5,6	5,0	12,0
199	↑	Ø	31,16	-	-	157	33,0	102	-	197	-	99	-	-	-
201	↑	Ø	33,00	-	-	175	35	115	-	268	-	106	-	-	15,5
202	Ø	Ø	-	8,7	31	188	60	112	14,4	234	6,3	92	5,6	5,5	6,7
206	Ø	Ø	28,71	6,7	32	183	49	120	3,32	103	5,4	122	5,9	3,7	14,7
226	Ø	Ø	25,4	4,6	18,6	247	40	151	11	98,6	5,14	86	5,6	3,2	17,8
228	↑	Ø	32,24	4,8	10,2	275	60	184	72,6	213	6,28	100	5,9	4,3	15,5

Tabelle 32a Männern (N=36) der Altersklasse 60 – 69 Jahre: Laborergebnisse bei ARHI (Age Related Hearing Impairment)

Eine Zusammenstellung der pathologischen Ergebnisse als farbige Symbole dargestellt mit den Werten der IGF-1-Bestimmung wird in Tabelle 32b gezeigt.

Pat. Nr.	BMI	Adip >15	Lep 5,63	IGF-BP3 2.5-3.3	IGF 1/IGF-BP3 45-65	IGF-1 230-360	Stoffwechselstörungen				
5	-	7,2	10,3	-	-	-	Chol	LDL	TG	DM	Hsre
10	31,0	-	-	4,6	46,6	297		Hsre	TG	DM	Hocy
12	30,99	-	-	-	-	-	Chol		TG	DM	
18	24,31	1,8	-	2,0	148,5	143	Chol			IGT	Hsre
20	31,0	-	-	-	-	-				DM	Hsre
25	25,6	4,0	1,8	7,3	30,1	220				IFG	
33	33,9	x	26	3,3	-	210				DM	
43	32,27	-	-	-	-	-	Chol	LDL			
44	31,62	-	-	5,3	53,6	284	Chol	LDL		DM	
45	-	5,9	-	5,06	28	142	Chol	LDL		IFG	
48	28,24	5,7	-	-	-	-	Chol	LDL			
50	28,37	6,1	-	3,32	28,5	94,8	Chol	LDL	TG	IGT	Hsre
51	-	-	23	5,1	58,2	297	Chol	LDL		IGT	
58	28,4	4,6	6,6	5,7	29,3	167	Chol	LDL		IGT	
67	25,01	10,0	-	-	-	-	Chol	LDL			
73	29,41	6,6	4,2	5	53	265	Chol	LDL		IFG	
74	28,73	5,3	38	3,7	39,2	145				IGT	
75	24,97	6,7	6,8	5	60,6	303				IFG	
87	23,12	4,9	3,6	7,4	66,35	491				DM	
91	-	-	-	-	-	-				DM	
94	31,02	9,8	-	4,8	67,9	326	Chol	LDL		IR	
104	28,72	3,9	8,7	4,1	46,1	189				IGT	
112	28,41	8,9	-	-	-	-	Chol	LDL			Hsre
115	25,89	10,7	13,9	5	42	210	Chol			DM	Hsre
124	26,83	5,3	31	4,1	67,8	278	Chol			DM	
130	30,86	5,2	12,5	5,9	68,98	407	Chol	LDL	TG	DM	
153	-	5,1	>100	3,2	57,8	185	Chol	LDL			Hocy
163	-	3	7,9	5,2	63,8	332			TG	IGT	Hsre
177	23,18	12,4	15	4,4	56,4	248	Chol	LDL		NGT	
184	27,44	7,9	36	3,4	55,9	190	Chol			IR	
199	31,16	-	-	-	-	-				IGT	
201	33	-	-	-	-	-				DM	Hocy
202	-	8,7	31	5,7	58,6	334			TG	IR	
206	28,71	6,7	32	5,1	33,1	169				IGT	
226	25,4	4,6	18,6	5,3	42,5	225	Chol	LDL		IR	
228	32,24	4,8	10,2	6,7	49,7	333	Chol	LDL	TG	IGT	Hsre

Tabelle 32b Männern (N=36) der Altersklasse 60–69 Jahre: IGF-1 Bestimmungen kombiniert mit Stoffwechselstörungen als farbige Grafik dargestellt bei ARHI (Age Related Hearing Impairment)

Es findet sich bei jedem Patienten mindestens eine Störung im Fettstoff- oder in der Glukoseverwertung. Häufig sind mehrere Störungen kombiniert. In Tabelle 32c werden die individuellen Risikofaktoren, so wie die Nikotingewohnheiten und Blutdruckverhalten festgestellt.

Männer 60 – 69 Jahre

Pat.Nr.	BMI	Adip	Lep	gCh	HDL	LDL	Lp(a)	TG	Hsre	nBZ	HbA1	PAI	Hocy	RR	Nic.	Risk
		>15	5,63	200	>45	<130	30	200	5,7	110	5,8	3,5	15			
5	-	7,2	10,3	224	43,4	133	66,8	237	5,7	152	8,1	7,2	-	0	0	7,0 + DM
10	31,00	-	-	174	41,7	103	12,3	144	6,4	114	7,5	5,6	16,0	↑	+	8,0 + DM
12	30,99	-	-	230	31,6	112	-	434	-	405	-	-	-	↑	0	6,0 + DM
18	24,31	1,8	-	188	54,3	114	66,8	98	7,7	100	6,3	4,4	13,5	0	0	4,0 + IGT
20	31,00	-	-	184	47,0	99	-	140	6,1	148	7,2	-	-	↑	0	4,0 + DM
25	25,60	4	1,8	197	69,0	116	35,4	138	5,2	91	5,4	3,2	12,4	↑	0	4,5 + IFG
33	33,90	-	26	180	94,5	74	5,46	58	4,7	144	5,9	8,9	14,7	↑	0	5,0 + DM
43	32,27	-	-	221	46,0	136	-	149	-	99	-	-	-	↑	0	5,0 + ?
44	31,62	-	-	234	51,8	164	42,7	90	4,5	146	6,7	3,1	11,5	0	0	6,0 + DM
45	-	5,9	-	228	61,1	143	2,0	118	4,9	129	5,4	2,7	10,4	↑	0	5,0 + IFG
48	28,24	5,7	-	232	39,6	159	2,0	166	5,0	93	5,6	3,6	19,0	0	0	6,5 + ?
50	28,37	6,1	-	220	30,7	144	69,7	225	6,3	97	5,6	8,0	13,4	0	0	9,5 + IGT
51	-	-	23	225	55,8	179	126	100	5,7	108	5,7	8,1	13	↑	+	8,0 + IGT
58	28,40	4,6	6,6	291	48,5	214	75,4	144	5	98	5,5	3,3	9,0	↑	0	5,5 + IGT
67	25,01	10	-	319	64,0	231	2,25	96,4	4,9	87	5,5	3,1	9,8	0	0	3,5 + ?
73	29,41	6,6	4,2	249	52,0	180	26,8	83	4,5	118	5,5	1,6	12,4	↑	0	6,5 + IFG
74	28,73	5,3	38	182	48,0	116	2,1	154	5,5	118	6,2	3,8	13,5	0	0	3,5 + IGT
75	24,97	6,7	6,8	170	52,3	105	9,66	65	4,0	106	5,4	2,4	7,7	0	0	1,5 + IFG
87	23,12	4,9	3,6	178	44,0	119	3,2	76,2	5,7	162	7,6	3,3	11,2	↑	0	4,0 + DM
91	-	-	-	182	49,0	116	-	85	4,7	199	11,4	-	-	0	0	1,0 + DM
94	31,02	9,8	-	248	78,1	152	16	90	4,7	104	5,4	-	9,7	↑	0	5,0 + IR
104	28,72	3,9	8,7	194	53,0	124	5,06	86	5,9	106	5,4	1,5	16,3	↑	0	4,5 + IGT
112	28,41	8,9	-	226	60,0	156	20,2	134	6,6	102	5,8	2,9	12,9	↑	0	6,5 + ?
115	25,89	10,7	13,9	276	52,0	194	2,0	157	6,0	155	6,4	5,5	9,9	↑	0	6,5 + DM
124	26,83	5,3	31	203	47,0	123	19,8	168	5,3	113	5,7	4,1	11,5	↑	0	5,5 + DM
130	30,86	5,2	12,5	289	46,0	188	12,6	407	5,0	112	5,9	5,8	14,4	0	0	8,0 + DM
153	-	5,1	>100	229	51,0	158	9,71	121	4,4	129	5,8	2,1	16	↑	0	5,0 + IGT
163	-	3	7,9	190	39,0	124	4,96	221	7,8	106	7,8	5,2	12,8	↑	+	8,0 + IGT
177	23,18	12,4	15	264	87,0	163	8,89	63,3	4,1	91	5,5	3,9	12,1	0	0	5,0 + NGT
184	27,44	7,9	36	120	43,0	121	44,7	120	4,6	95	5,6	5,0	12,0	0	0	4,5 + IR
199	31,16	-	-	157	33,0	102	-	197	-	99	-	-	-	↑	0	4,0 + IGT
201	33,00	-	-	175	35	115	-	268	-	106	-	-	15,5	↑	0	6,0 + DM
202	-	8,7	31	188	60	112	14,4	234	6,3	92	5,6	5,5	6,7	0	0	3,0 + IR
206	28,71	6,7	32	183	49	120	3,32	103	5,4	122	5,9	3,7	14,7	0	0	3,5 + IGT
226	25,4	4,6	18,6	247	40	151	11	98,6	5,14	86	5,6	3,2	17,8	0	0	4,5 + IR
228	32,24	4,8	10,2	275	60	184	72,6	213	6,28	100	5,9	4,3	15,5	↑	0	10,0 + IGT

Tabelle 32c Männer (N=36) der Altersklasse 60–69 Jahre: Laborergebnisse und Risikoparameter
Der Ø Risikofaktor beträgt 5,9.

Die Laborergebnisse bei Männern, Altersklasse 60–69 Jahre mit ARHI (Age Related Hearing Impairment) sind prozentual wiedergegeben und mit den Ergebnissen der Männer, Altersklassen 30–59 Jahre verglichen (Tabelle 32d). Der Risikofaktor steigt mit Zunahme der Altersgruppe.

Ergebnisse %	Adipon.	Leptin	IGF-1	Lipide	GVS	H.re.	PAI	Hocy	RR	Nic.	Risk-F
Alter 30 - 39	100	100	100	80	100	60	66	60	0	0	3,9
40 - 49	100	90	100	76	93	57	77	72	38	6	4,7
50 - 59	93	90	100	89	94	65	73	82	38	6	4,9
60 - 69	100	86	100	83	97	37	55	73	58	8	5,9

Tabelle 32d Ergebniszusammenstellung Männer (N=36) der Altersklassen 60–69 Jahre: Der Ø Risikofaktor beträgt 5,9. Risikoparameter in Prozent, im Vergleich mit Männern (N= 5) der Altersklasse 30–49 Jahre, Männern (N= 21) der Altersklasse 40–49 Jahre und Männern (N=18) der Altersklasse 50–59 Jahre bei ARHI (Age Related Hearing Impairment)

Männer mit ARHI, Altersklasse 70-79 Jahre (N=5)



Abbildung 33 Männer (N=5) Altersklasse 70-79 Jahre: 5 Tonschwellenverläufe bei ARHI (Age Related Hearing Impairment)

Zum Teil schwerer pancochleärer Verlauf, insbesondere auf dem linken Ohr bei ansonsten basocochleären Verlusten der hohen Frequenzen bei Absenkung des Schwellengehørs in den tiefen Frequenzen zwischen 10-20 dB. Die Laboranalysen (Tabelle 33a) der Gruppe 70–79 jähriger Männer.

Männer 70 - Jahre

Pat.Nr.	RR	Nicotin	BMI	Adip	Lep	gCh	HDL	LDL	Lp(a)	TG	Hsre	nBZ	HbA1	PAI	Hocy
				>15	5,63	200	>45	<130	30	200	5,7	110	5,8	3,5	15
41	↑	Ø	-	6	-	225	69,2	139	8,87	82	4,9	94	5,8	3,8	13,1
72	↑	Ø	29,35	10,3	-	167	51,2	88	-	138	6,7	109	6,1	-	18,0
131	↑	Ø	29,41	-	-	179	40,0	103	-	177	7,0	129	5,5	-	-
133	↑	Ø	28,98	6,8	23	233	56,0	166	2,58	136	6,6	109	6,1	4,7	10,7
204	↑	Ø	24,49	-	-	162	43,0	85	-	169	5	103	-	-	-

Tabelle 33a Männer (N=5) der Altersklasse 70–79 Jahre: Laborergebnisse bei ARHI (Age Related Hearing Impairment)

Auch hier findet sich kein Patient ohne mindestens eine Störung im Fettstoffwechsel oder in der Glukoseverwertung. Häufig sind mehrere Störungen kombiniert.

Eine Zusammenstellung der pathologischen Ergebnisse als farbige Symbole dargestellt mit den Werten der IGF-1-Bestimmung wird in Tabelle 33b gezeigt.

Pat.	BMI	Ad	Lep	IGF-BP3	IGF1/IGF-BP3	IGF-1	Stoffwechselstörungen			
Nr.		>15	5,63	2.5-3.3	45-65	230-360				
41		6	-	-	-	-	Chol	LDL	?	
72	29,4	10,3	-	-	-	-			ADM	Hsre
131	29,4	-	-	-	-	-			ADM	Hsre
133	29,0	6,8	23	4,2	62,1	261	Chol	LDL	IGT	Hsre
204	24,4	-	-	-	-	-			IGT	

Tabelle 33b Männer (N=5) Altersklasse 70–79 Jahre: Laborergebnisse der IGF-1 Bestimmungen kombiniert mit farbige Grafik der Stoffwechselstörungen bei ARHI (Age Related Hearing Impairment)

In Tabelle 33c werden die individuellen Risikofaktoren, so wie die Nikotingewohnheiten und Blutdruckverhalten festgestellt.

Pat.Nr.	BMI	Ad	Lep	gCh	HDL	LDL	Lp(a)	TG	Hsre	nBZ	HbA1	PAI	Hocy	GV	RR	Nic.	Risk.
		>15	5,63	200	>45	<130	30	200	5,7	110	5,8	3,5	15				
41	-	6	-	225	69,2	139	8,87	82	4,9	94	5,8	3,8	13,1	?	↑	Ø	6 + ?
72	29,35	10,3	-	167	51,2	88	-	138	6,7	109	6,1	-	18,0	DM	↑	Ø	4,5 + DM
131	29,41	-	-	179	40	103	-	177	7,0	129	5,5	-	-	DM	↑	Ø	4,5 + DM
133	28,98	6,8	23	233	56	166	2,58	136	6,56	109	6,1	4,7	10,7	IGT	↑	Ø	7,5 + IGT
204	24,49	-	-	162	43	85	-	169	5,0	103	-	-	-	IGT	↑	Ø	3,5 + IGT

Tabelle 33c Männer (N=5) Altersklasse 70–79 Jahre: Laborergebnisse und Risikofaktoren bei ARHI (Age Related Hearing Impairment)

Die Laborergebnisse bei Männern, Altersklasse 70–79 Jahre mit ARHI (Age Related Hearing Impairment) sind prozentual wiedergegeben und ein mittlerer Risikofaktor für die Altersgruppe berechnet (Tabelle 330d).

Ergebnisse %	Adipon.	Leptin	IGF-1	Lipide	GVS	H.re.	PAI	Hocy	RR	Nic.	Risk-F
Alter 70 - 79	100	?	100	80	100	60	100	100	100	0	6,0

Tabelle 33d Der Durchschnittlicher Risikofaktor Männer der Altersklasse 70–79 Jahre (N= 5) beträgt 5,9.

Zusammenfassung der Laborergebnisse von 85 männlichen Patienten der Jahrgänge 30–79 mit ARHI (Tabelle 33e).

Ergebnisse %	Adipon.	Leptin	IGF-1	Lipide	GVS	H.re.	PAI	Hocy	RR	Nic.	Risk-F
Alter 30 - 39	100	100	100	80	100	60	66	60	0	0	3,9
40 - 49	100	90	100	76	93	57	77	72	38	6	4,7
50 - 59	93	90	100	89	94	65	73	82	38	6	4,9
60 - 69	100	86	100	83	97	37	55	73	58	8	5,9
70 - 79	100	?	100	80	100	60	100	100	100	0	6,0

Tabelle 33e Durchschnittlicher Risikofaktor Männer der Altersklasse 70–79 Jahre (N=05) Männern (N=05) der Altersklasse 30–49 Jahre und Männern (N= 21) der Altersklasse 40–49 Jahre und Männern (N=18) der Altersklasse 50–59 Jahre und Männern (N=36) der Altersklasse 60–69 Jahre mit ARHI (Age Related Hearing Impairment)

Die Zahl der ermittelbaren Risikoparameter zeigt durch alle Altersjahrgänge eine gewisse Konstanz. Auffällig ist die nahezu 100%ige Störung im Adiponektin, im IGF-1/IGFBP-3-Komplex eine ca.75–90%ige

Lipidstoffwechselstörung, wie auch eine ca. 90-100%ige Störung der Glukoseverwertung verschiedener Schweregrade. Stellt man einen sogenannten Risikofaktor für die einzelnen Alterstufen auf, dann ist ein deutlicher Trend zur Größenzunahme parallel zum Altersanstieg von 3,9 bis 6,0 zu erkennen (Tabelle 33d).

8.2.2 b Weibliche Teilnehmer

Es wurden 89 hörgeschädigte Frauen (178 Ohren) audiometriert, bei denen 6 Ohren ein Normgehör (Tabelle 34) zeigten.

89 Frauen = 178 Ohren (30 – 80 Jahre)	Rechts	Links
Normgehör (< 25 dB)	3	3
IOS basocochleär 25–40 dB	15	16
IOS basocochleär 40 – 60 dB	13	17
IOS basocochleär 60 – 80 dB	3	7
IOS geringgradig (25-40 dB)	17	9
zzgl. basocochleärer Verlust 40 – 60 dB	16	16
zzgl. basocochleärer Verlust 60 – 80 dB	11	13
zzgl. basocochleärer Verlust > 80 dB		
IOS mittelgradig (40-60 dB)	3	5
zzgl. basocochleärer Verlust 60 - 80 dB		
zzgl. basocochleärer Verlust > 80 dB	5	
IOS hochgradig >60 dB	3	3

Tabelle 34 Klassifizierung der Audiometrieergebnisse von Frauen (N= 89) im Alter zwischen dem 34. und 78. Lebensjahr.

Die Aufteilung in die Altersgruppen bei Frauen zeigt Tabelle 35.

Frauen	Alter		30-39		40-49		50-59		60-69		70-80	
	Alter Ø		38,2		45,37		54,4		64,5		74,2	
Anzahl N = 89 (Ohren N = 178)			5 (10)		7 (14)		21 (42)		37 (74)		19 (38)	
BMI Ø			33,23		24,59		28,40		29,32		28,55	
Seite R = rechts / L = links			R	L	R	L	R	L	R	L	R	L
Normgehör (< 25 dB)					1		1	1	1	2		
IOS basocochleär 25–40 dB			1	2	4	5	6	4	5	4		1
IOS basocochleär 40 – 60 dB						1	5	7	5	5	2	4
IOS basocochleär 60 – 80 dB							1	3	1	3	1	1
IOS geringgradig (25-40 dB)			3	1	1		5	5	6	2	2	1
zzgl. basocochleärer Verlust 40 – 60 dB			1	2			1		8	9	6	5
zzgl. basocochleärer Verlust 60 – 80 dB									7	9	4	4
zzgl. basocochleärer Verlust > 80 dB												
IOS mittelgradig (40-60 dB)								1	1	2	2	2
zzgl. basocochleärer Verlust 60 - 80 dB												
zzgl. basocochleärer Verlust > 80 dB							1		3		1	
IOS hochgradig >60 dB					1	1	1			1	1	1

Tabelle 35 Klassifizierung der Audiometrieergebnisse von Frauen (N=89) getrennt nach Altersklassen.

172 Ohren waren hörgeschädigt, das entspricht einem Anteil von 96,6 %. Die Hörschäden betragen bei Frauen in den einzelnen Altersklassen: 30-39 Jahre: 100%, 40-49 Jahre: 92,8%; 50-59 Jahre: 95,2%; 60-69 Jahre: 95,9%, ab 70.Lebensjahr: 100% (Abbildung 34).

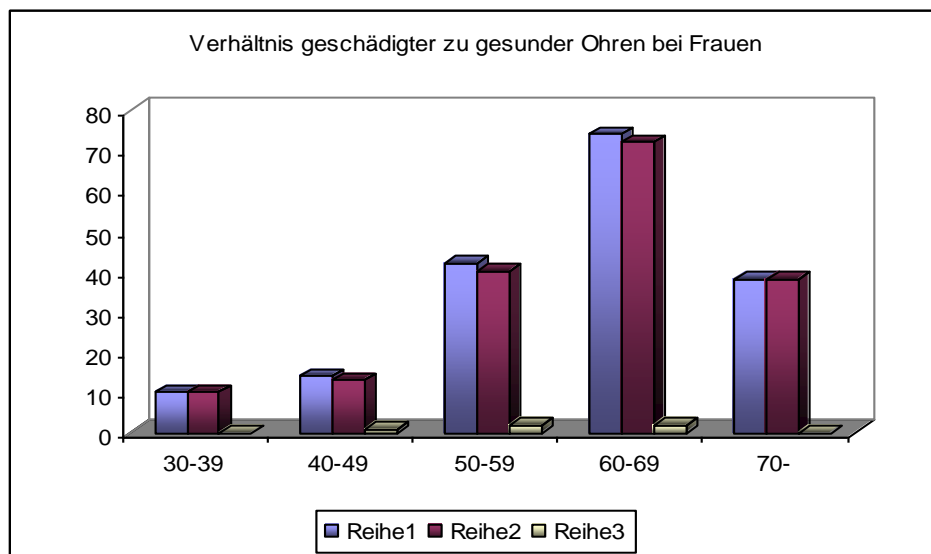


Tabelle 34 Frauen (N=89): Verhältnis der geschädigten zu den gesunden Ohren. Reihe 1 = Anzahl N; Reihe 2 = Anzahl geschädigter Ohren, Reihe 3 = Anzahl gesunder Ohren

Das Basislabor 1 (kleines Blutbild) bei Frauen in den Altersklassen mit Age Related Hearing Impairment (ARHI) 30 - 70 Jahre (Tabelle 36):

Frauen Basislabor 1

	Hb g/dl	Ery Mio	Leuk Tsd.	Thro Tsd.	MCHC g/dl	MCH pg	MCV fl	HK%
Referenzwerte	12-16	4,2-6,2	4-10	150-400	28-38	26-35	83-110	37-53
Alter 30-39	13,30	4,50	7,52	234,80	32,86	29,90	89,94	40,53
40-49	13,30	4,35	6,06	236,00	34,19	30,30	88,53	38,27
50-59	13,24	4,25	5,81	240,25	34,61	31,17	91,47	38,76
60-69	13,72	4,26	6,38	238,29	33,30	33,90	92,69	40,50
>70	13,82	4,44	6,32	256,74	34,03	31,26	91,75	40,61

Tabelle 36 Frauen (N=89): Durchschnittswerte Basislabor 1 (kleines Blutbild) sortiert nach Altersgruppen ohne Auffälligkeiten.

Im kleinen Blutbild sind keine Auffälligkeiten zu erkennen.

Frauen mit ARHI, Altersklasse 30-39 Jahre (N=5)

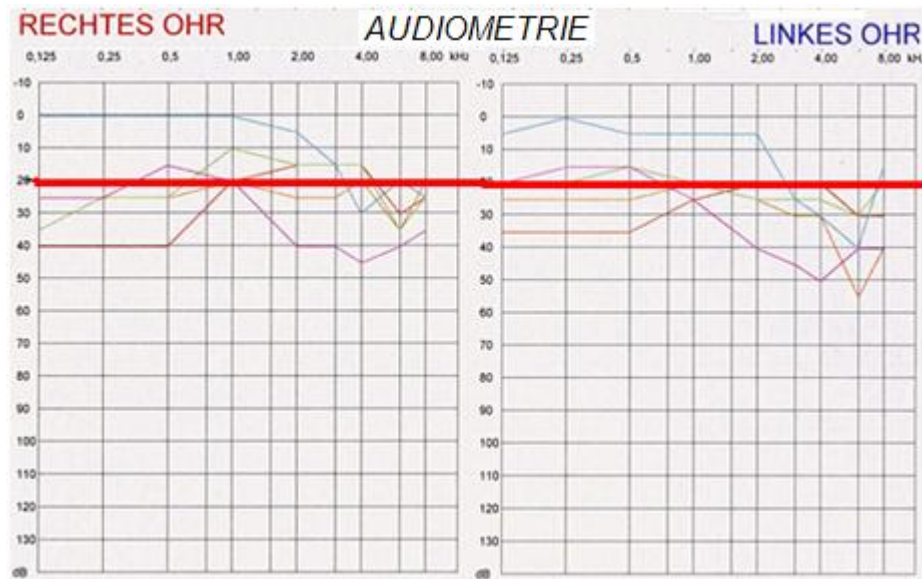


Abbildung 35 Frauen (N=5) Altersklasse 30-39 Jahre: 5 Tonschwellenverläufe bei ARHI (Age Related Hearing Impairment) Der rote Balken zeigt die Grenze des Normgehörs

Abbildung 35 zeigt unsymmetrisch ausgebildete und individuell unterschiedlich stark differierende Hörverluste.

Laboranalysen der Altersgruppe 30–39 jähriger Frauen (Tabelle 37a):

Pat. Nr.	BMI	Adip	Lep	gCh	HDL	LDL	Lp(a)	TG	Hsre	nBZ	HbA1c	PAI	Hocy
		>15	5,63	200	>45	<130	30	200	5,7	110	5,8	3,5	15
7	46,75	-	-	247	39,5	178	-	436	3,81	116	6,3	-	-
16	-	-	-	130	48	69	-	67	3,2	92	-	-	-
136	22,43	32	24	321	125	185	131	55	3,86	83	5,3	2,9	10,1
162	35,8	9,2	100	185	37	131	2	125	5,07	88	6,7	4	12,6
172	27,92	3,8	100	256	82	142	58	125	5,41	82	5	2,3	15,5

Tabelle 37a Frauen (N=5) der Altersklasse 30–39 Jahre: Laborergebnisse bei ARHI (Age Related Hearing Impairment)

Eine Zusammenstellung der pathologischen Ergebnisse als farbige Symbole dargestellt mit den Werten der IGF-1-Bestimmung wird in Tabelle 37b gezeigt.

Pat. Nr.	BMI	Adip	Lep	IGF-BP3	IGF1/IGFBP3	IGF-1	Stoffwechselstörungen			
		>15	5,63	2.5-3.3	45-65	230-360ng/ml	Chol	LDL	TG	DM
7	46,75	-	-	-	-	-				
16	-	-	-	-	-	-				?
136	22,43	32	24	4,3	47,9	206	Chol	LDL	Lp(a)	IFG
162	35,8	9,2	100	4,4	70,9	312				IR
172	27,92	3,8	100	5,3	34,9	185	Chol	LDL	Hocy	IGT

Tabelle 37b Frauen (N=5) Altersklasse 30-39 Jahre: Laborergebnisse IGF-1 Bestimmungen kombiniert mit farbige Grafik der Stoffwechselstörungen bei ARHI (Age Related Hearing Impairment)

In Tabelle 37c werden die individuellen Risikofaktoren, so wie die Nikotin-
gewohnheiten und das Blutdruckverhalten festgestellt.

Pat.	BMI	Adip	Lep	gCh	HDL	LDL	Lp(a)	TG	Hsre	nBZ	HbA1c	PAI	Hocy	GVS	RR	Nico	Risk.F.
Nr.		>15	5,63	200	>45	<130	30	200	5,7	110	5,8	3,5	15				
7	46,75	-	-	247	39,5	178	-	436	3,81	116	6,3	-	-	DM	Ø	Ø	5 + DM
16	-	-	-	130	48	69	-	67	3,2	92	-	-	-	?	Ø	Ø	?
136	22,43	32	24	321	125	185	131	55	3,86	83	5,3	2,9	10,1	IFG	Ø	Ø	4 + IFG
162	35,8	9,2	100	185	37	131	2	125	5,07	88	6,7	4	12,6	IR	Ø	Ø	3 + IR
172	27,92	3,8	100	256	82	142	58	125	5,41	82	5,0	2,3	15,5	IGT	Ø	Ø	4 + IGT

Tabelle 37c Frauen (N=5) Altersklasse 30-39 Jahre: Laborergebnisse und Risikofaktoren bei ARHI (Age Related Hearing Impairment)

Die Laborergebnisse bei Frauen, Altersklasse 30–39 Jahre mit ARHI (Age Related Hearing Impairment) sind prozentual wiedergegeben und ein mittlerer Risikofaktor für die Altersgruppe berechnet (Tabelle 37d).

Ergebnisse %	Adipon.	Leptin	IGF-1	Lipide	GVS	H.re.	PAI	Hocy	RR	Nic.	Risk.F.
Alter 30 - 39	66	100	100	60	80	0	33	100	0	0	5,0

Tabelle 37d Ergebniszusammenstellung Frauen der Altersklassen 30–39 Jahre (N= 5): Risikoparameter in Prozent; Der Ø Risikofaktor dieser Altersgruppe beträgt 5,0.

Der relativ hoher Gruppenrisikofaktor scheint ein Fehler der kleinen Gesamtzahl zu sein.

Frauen mit ARHI, Altersklasse 40-49 Jahre (N=7)

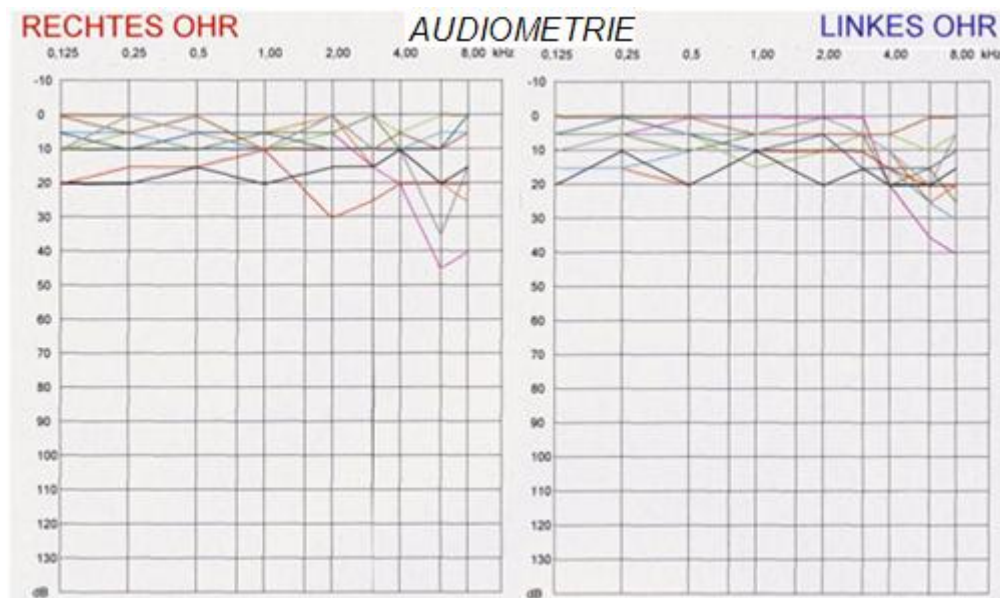


Abbildung 36 Frauen (N=7) Altersklasse 40-49 Jahre: Zehn typische Tonschwellenverläufe als Auszug von insgesamt von 14 audiometrischen Messungen bei ARHI (Age Related Hearing Impairment)

Laboranalysen der Altersgruppe 40–49 jähriger Frauen (Tabelle 36a):

Pat.	RR	Nic.	BMI	Adip	Lep	gCh	HDL	LDL	Lp(a)	TG	Hsre	nBZ	HbA1c	PAI	Hocy
Nr.				>15	5,63	200	>45	<130	30	200	5,7	110	5,8	3,5	15
70	Ø	Ø	-	-	-	203	58	122	-	117	3,8	92	-	-	-
99	↑	Ø	18,2	12	-	153	72	71	14	50	3,8	96	-	-	7,5
123	Ø	Ø	25,0	1,6	31	230	52	158	13	286	5,2	85	5,2	5	7,4
128	Ø	Ø	25,9	6,9	27	220	79	136	28	73	3,6	85	5,3	3,3	6,9
155	Ø	Ø	21,9	13	23	214	67	128	3	79	3,8	79	5,6	1,8	9,5
161	Ø	Ø	23,4	6,1	41	260	81	151	2	80	3,7	91	5	2,4	9,2
213	Ø	Ø	29,9	2,5	43	265	57	182	143	128	3,8	96	5,1	3,3	9,6

Tabelle 36a Frauen (N=7) der Altersklasse 40–49 Jahre: Laborergebnisse bei ARHI (Age Related Hearing Impairment)

Eine Zusammenstellung der pathologischen Ergebnisse mit den Werten der IGF-1-Bestimmung wird in Tabelle 36b gezeigt. Patientin Nr. 99, BMI 18,2 kg/m², mit linksseitigem Hochtenschaden, frei von Laborveränderungen, der OGTT wurde leider abgelehnt. Bei den anderen Patientinnen findet sich wiederum mindestens eine Störung im Fettstoffwechsel oder in der Glukoseverwertung. Eine Zusammenstellung der pathologischen Ergebnisse als farbige Symbole dargestellt mit den Werten der IGF-1-Bestimmung wird in Tabelle 36b gezeigt.

Pat.	BMI	IGF-BP3	IGF1/IGFBP3	IGF-1	Stoffwechselstörungen			
Nr.		2.5-3.3	45-65	230-360ng/ml				
70	-	-	-	-	Chol			?
99	18,2	-	-	-				?
123	25,0	-	-	-	Chol	LDL	TG	?
128	25,9	4,9	50	245	Chol	LDL		NGT
155	21,9	4,1	54	222	Chol			NGT
161	23,4	3,7	60	223	Chol			NGT
213	29,9	6,6	49	322	Chol	LDL	Lp(a)	IR

Tabelle 36b Frauen (N=7) Altersklasse 40-49 Jahre: Laborergebnisse IGF-1 Bestimmungen kombiniert mit farbige Grafik der Stoffwechselstörungen bei ARHI (Age Related Hearing Impairment)

In Tabelle 36c werden die individuellen Risikofaktoren, so wie die Nikotingewohnheiten und Blutdruckverhalten festgestellt.

Pat.	BMI	Adip	Lep	gCh	HDL	LDL	Lp(a)	TG	Hsre	nBZ	HbA1c	PAI	Hocy	GVS	RR	Nico	Risk.F.
Nr.		>15	5,63	200	>45	<130	30	200	5,7	110	5,8	3,5	15				
70	-	-	-	203	58	122	-	117	3,8	92	-	-	-	?	Ø	Ø	1+?
99	18,2	12	-	153	72	71	14	50	3,8	96	-	-	7,5	?	↑	Ø	1,5+?
123	25,0	2	31	230	52	158	13	286	5,2	85	5,2	5	7,4	?	Ø	Ø	4,5
128	25,9	7	27	220	79	136	28	73	3,6	85	5,3	3,3	6,9	NGT	Ø	Ø	2,5
155	21,9	13	23	214	67	128	3	79	3,8	79	5,6	1,8	9,5	NGT	Ø	Ø	1
161	23,4	6	41	260	81	151	2	80	3,7	91	5	2,4	9,2	NGT			2
213	29,9	2,5	43	265	57	182	143	128	3,79	96	5,1	3,3	9,6	IR	Ø	Ø	3,5+IR

Tabelle 36c Frauen (N=7) Altersklasse 40-49 Jahre: Laborergebnisse und Risikofaktoren bei ARHI (Age Related Hearing Impairment)

Zusammenfassung der Labor-Risikoparameter bei Frauen mit ARHI der Altersgruppen 30-39 und 40-49 Jahre zeigt Tabelle 36d.

Ergebnisse %	Adipon.	Leptin	IGF-1	Lipide	GVS	H.re.	PAI	Hocy	RR	Nic.	Risk.F
Alter 30 - 39	66	100	100	60	80	0	33	100	0	0	5,0
40 - 49	66	100	100	86	0	0	25	0	14	0	2,9

Tabelle 36d Ergebniszusammenstellung Frauen der Altersklassen 40–49 Jahre (N=7): Risikoparameter in Prozent; Der Ø Risikofaktor dieser Altersgruppe beträgt 2,9.

Frauen mit ARHI, Altersklasse 50-59 Jahre (N=21)

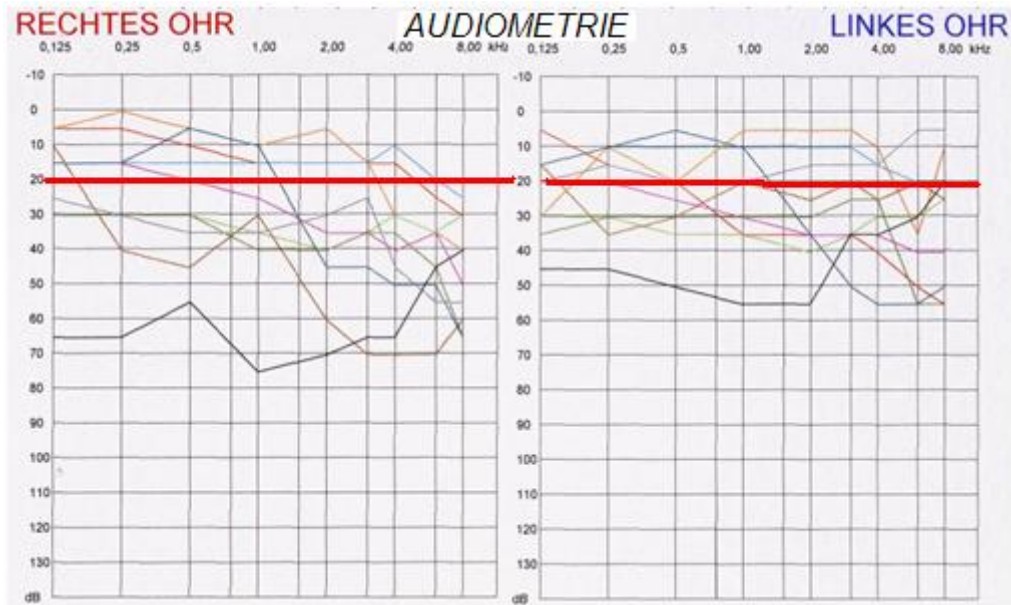


Abbildung 34 Frauen (N=21) Altersklasse 50-59 Jahre: Zehn typische Tonschwellenverläufe als Auszug von insgesamt von 21 audiometrischen Messungen bei ARHI (Age Related Hearing Impairment)

Der Grad der audiometrierten Hörschäden ist innerhalb dieser Gruppe „extrem“ verschieden. Die Laboranalysen (Tabelle 39a) der Frauen Altersklasse 50–59 Jahre.

Pat.	RR	Nic.	BMI	Adip	Lep	gCh	HDL	LDL	Lp(a)	TG	Hsre	nBZ	HbA1	PAI	Hocy
Nr.				>15	5,63	200	>45	<130	30	200	5,7	110	5,8	3,5	15
23	Ø	Ø	24,6	13	34	253	63	163	22	119	3,62	81	5,7	2,5	12,9
26	Ø	Ø	28,6	12	>100	219	85	115	2	96	4,8	97	5,5	8	12,9
27	↑	Ø	24,4	12	34	251	64	159	34	150	3,9	84	5,1	2,8	10,8
35	↑	Ø	42,5	5,3	>100	200	49	125	61	127	5,2	107	5,9	9,8	13,2
54	↑	Ø	23,6	11	11,4	169	50	95	51	121	3,7	109	6,0	2,9	7,9
78	↑	+	36,8	3,1	55	210	-	-	80	498	7,4	127	5,8	9,2	9,1
79	Ø	Ø	25,4	15	-	233	81	129	41	119	3,1	91	5,2	2,7	14,3
80	Ø	Ø	31,6	8,3	85	232	72	144	71	82	3,9	94	5,4	2,3	11,1
84	Ø	Ø		14	67	210	68	116	12	128	4,8	89	5,1	2,9	9,3
89	↑	Ø	28,0	18	-	182	70	95	33	86	4,9	110	5,4	-	9,5
106	↑	Ø	40,8	9,3	-	200	63	106	7,5	153	6,7	98	5,4	-	11,3
140	↑	Ø	25,6	20	66	191	67	110	9,1	70	4,73	101	4,9	2,1	14,4
142	Ø	Ø	27,9	20	70	214	50	141	2,1	92	2,5	83	5,0	2	9,3
150	↑	Ø	28,5	13	43	208	79	124	17	104	4,7	106	6,0	3	7,9
168	Ø	Ø	21,5	14	59	193	83	93	2,2	151	3,6	75	5,1	2,2	9,2
175	Ø	Ø	23,3	9,3	16	265	52	191	9,5	181	3,9	83	5,8	2,4	14,4
178	Ø	Ø	26,4	13	16,3	184	60	120	3,5	49	3,3	97	5,1	2	8,3
187	Ø	Ø	30,7	9,4	>100	205	44	133	74	164	3,9	86	5,7	3,9	8,1
195	Ø	+	21,0	7,7	9,6	199	54	114	56	106	3,0	88	5,8	3,2	9
197	Ø	+	21,8	7,8	17	202	70	116	3,8	54	3,6	83	5,6	2,4	22,8
214	Ø	Ø	-	15	43	205	65	125	9,3	87	4,2	87	5,8	1,6	9,2

Tabelle 39a Frauen (N=21) der Altersklasse 50–59 Jahre: Laborergebnisse bei ARHI (Age Related Hearing Impairment)

Eine Zusammenstellung der pathologischen Ergebnisse als farbige Symbole dargestellt mit den Werten der IGF-1-Bestimmung wird in Tabelle 39b gezeigt.

Pat.	BMI	IGF-BP3	IGF1/IGFBP3	IGF-1	Stoffwechselstörungen				
Nr.		2.5-3.3	45-65	230-360ng/ml					
23	24,6	4,4	71,59	315	Chol	LDL			?
26	28,6	4,4	45,1	194	Chol				IGT
27	24,4	4,1	48,5	199	Chol	LDL		Lp(a)	?
35	42,5	6,8	36,9	251	Chol			Lp(a)	IGT
54	23,6	4,5	67,1	302				Lp(a)	IGT
78	36,8	6,7	34,6	232	Chol	Hsre	TG	Lp(a)	DM II
79	25,4	-	-	-	Chol		Hocy	Lp(a)	IR
80	31,6	2,9	95,9	278	Chol	LDL		Lp(a)	IGT
84		6,1	69,3	423	Chol				IR
89	28,0	5,4	44,6	241				Lp(a)	NGT
106	40,8	-	-	-	Chol				IGT
140	25,6	5	61,4	307			Hocy		NGT
142	27,9	4,7	76,4	359	Chol	LDL			NGT
150	28,5	7,1	49,7	353	Chol				IFG
168	21,5	4,2	29,8	125					IR
175	23,3	5,4	19,1	103	Chol	LDL			?
178	26,4	4,4	63,6	280					NGT
187	30,7	4,9	50,6	248	Chol			Lp(a)	IR
195	21,0	6	42,5	255				Lp(a)	IR
197	21,8	3,3	16,1	53	Chol	Hocy			NGT
214	-	4,4	32,3	142	Chol				NGT

Tabelle 39b Frauen (N=21) Altersklasse 50-59 Jahre: Laborergebnisse IGF-1 Bestimmungen kombiniert mit farbiger Grafik der Stoffwechselstörungen bei ARHI

Patientin Nr. 178, BMI = 26,4 kg/m² ist hier wiederum als eine scheinbare Ausnahme zu werten, da die geprüften Laborparameter mit Ausnahme des gering erhöhten IGF-BP3 unauffällig sind. Zur Bestimmung der Risikofaktoren ist der Tabelle 39c noch die Nikotingewohnheiten und Blutdruckverhalten hinzugefügt worden.

Pat.	BMI	Adip	Lep	gCh	HDL	LDL	Lp(a)	TG	Hsre	nBZ	HbA1c	PAI	Hocy	RR	Nic.	Risk.F.
Nr.		>15	5,63	200	>45	<130	30	200	5,7	110	5,8	3,5	15			
23	24,6	13	34	253	63	163	22	119	3,6	81	5,7	2,5	12,9	Ø	Ø	3,5 + ?
26	28,6	12	>100	219	85	115	2	96	4,8	97	5,5	8	12,9	Ø	Ø	2,0 + IGT
27	24,4	12	34	251	64	159	34	150	3,9	84	5,1	2,8	10,8	↑	Ø	4,5 + ?
35	42,5	5,3	>100	200	49	125	61	127	5,2	107	5,9	9,8	13,2	↑	Ø	7,0 + IGT
54	23,6	11	11,4	169	50	95	51	121	3,7	109	6,0	2,9	7,9	↑	Ø	3,0 + IGT
78	36,8	3,1	55	210	-	-	80	498	7,4	127	5,8	9,2	9,1	↑	+	7,0 + DM
79	25,4	15	-	233	81	129	41	119	3,1	91	5,2	2,7	14,3	Ø	Ø	4,0 + IR
80	31,6	8,3	85	232	72	144	71	82	3,9	94	5,4	2,3	11,1	Ø	Ø	6,0 + IGT
84	-	14	67	210	68	116	12	128	4,8	89	5,1	2,9	9,3	Ø	Ø	2 + NGT
89	28,0	18	-	182	70	95	33	86	4,9	110	5,4	-	9,5	↑	Ø	2,5 + IR
106	40,8	9,3	-	200	63	106	7,5	153	6,7	98	5,4	-	11,3	↑	Ø	5,0 + IGT
140	25,6	20	66	191	67	110	9,1	70	4,73	101	4,9	2,1	14,4	↑	Ø	2,0 + NGT
142	27,9	20	70	214	50	141	2,1	92	2,5	83	5,0	2	9,3	Ø	Ø	3,5 + NGT
150	28,5	13	43	208	79	124	17	104	4,7	106	6,0	3	7,9	↑	Ø	2,5 + IFG
168	21,5	14	59	193	83	93	2,2	151	3,6	75	5,1	2,2	9,2	Ø	Ø	0 + IR
175	23,3	9,3	16	265	52	191	9,5	181	3,9	83	5,8	2,4	14,4	Ø	Ø	4,0 + ?
178	26,4	13	16,3	184	60	120	3,5	49	3,3	97	5,1	2	8,3	Ø	Ø	0,5 + NGT
187	30,7	9,4	>100	205	44	133	74	164	3,9	86	5,7	3,9	8,1	Ø	Ø	6,0 + IR
195	21,0	7,7	9,6	199	54	114	56	106	3,0	88	5,8	3,2	9	Ø	+	3,0 + IR
197	21,8	7,8	17	202	70	116	3,8	54	3,6	83	5,6	2,4	22,8	Ø	+	4,0 + NGT
214	-	15	43	205	65	125	9,3	87	4,2	87	5,8	1,6	9,2	Ø	Ø	1,0 + NGT

Tabelle 39c Frauen (N=21) Altersklasse 50-59 Jahre: Laborergebnisse und Risikofaktoren bei ARHI (Age Related Hearing Impairment)

Zusammenfassung der prozentualen Labor-Risikoparameter bei Frauen mit ARHI der Altersgruppen 30-39, 40-49 Jahre und 50-59 Jahre zeigt Tabelle 39d.

Ergebnisse %	Adipon.	Leptin	IGF-1	Lipide	GVS	H.re.	PAI	Hocy	RR	Nic.	Risk.F
Alter 30 - 39	66	100	100	60	80	0	33	100	0	0	5,0
40 - 49	66	100	100	86	0	0	25	0	14	0	2,9
50 - 59	81	100	100	71	95	5	21	48	38	14	3,5

Tabelle 39d Ergebniszusammenstellung Frauen der Altersklassen 50-59 Jahre (N= 21): Risikoparameter in Prozent; Der Ø Risikofaktor dieser Altersgruppe beträgt 3,5.

Der Risikofaktor zwischen den Altersklassen 40-49 Jahren und 50-59 Jahren zeigt wieder ein ansteigendes Verhalten.

Frauen mit ARHI, Altersklasse 60-69 Jahre (N=37)



Abbildung 38 Frauen (N=37) Altersklasse 60-69 Jahre: Zehn typische Tonschwellenverläufe als Auszug von insgesamt von 37 audiometrischen Messungen bei ARHI (Age Related Hearing Impairment)

Das Schwellengehör ist bei allen Patientinnen dieser Altersklasse im Bereich der Schwerhörigkeit (unterhalb der in der Abbildung 38 verlaufenden roten Markierungslinie bei 20 dB). Auch hier sind keine symmetrischen Schwellenverläufe feststellbar. Bei allen Patientinnen finden sich durchgängig entgleiste Stoffwechselfparameter.

Laboranalysen der Altersgruppe 60–69 jähriger Frauen (Tabelle 40a):

Pat.	BMI	Adip	Lep	gCh	HDL	LDL	Lp(a)	TG	Hsre	nBZ	HbA1	PAI	Hocy
Nr.		>15	5,63	200	>45	<130	30	200	5,7	110	5,8	3,5	15
6	46,8	-	-	227	38	117	-	436	5,3	100	6,3	-	-
13	-	-	-	205	54	141	-	51	4,4	81	5,3	-	-
17	28,0	-	-	208	91	106	20	57	4,8	135	6,8	7,3	13,5
19	-	15	16	237	61	148	13	135	3,2	87	5,7	2,8	12,7
22	25,4	4,7	33	304	52	227	5	151	7,4	90	5,8	>11,8	7,6
42	24,2	-	-	269	74	162	-	100	3,3	-	-	-	-
79	25,4	15	-	233	81	129	41	119	3,1	91	5,2	2,7	14,3
81	30,4	4,6	-	257	41	166	15	250	5,5	112	5,6	11,8	10,6
85	23,9	9,7	67	263	88	158	34	86	4,4	67	5,4	-	27,5
101	23,6	-	-	197	65	100	-	161	5,4	110	5,8	-	-
107	30,0	8	-	193	71	81	10	202	6,1	89	5,2	3,8	17,7
109	-	-	-	212	141	141	-	-	4,7	89	-	-	-
113	27,8	34	-	172	64	85	2	112	4	96	5,4	-	11,3
117	43,3	10	>100	264	59	162	9	216	6,1	84	5,5	8,3	12,4
119	50,2	3,6	100	163	45	101	122	128	6,7	97	6,2	11,8	19,5
120	28,5	9,9	>100	239	65	137	6	190	5,2	94	5,7	3,7	44,9
127	32,0	8,8	33	243	80	142	9	65	3,59	88	5,3	2,7	19,1
138	31,3	11	>100	198	50	132	14	88,6	4,9	95	5,6	3,3	11,2
139	25,6	15	34	227	61	145	5	62,3	4,2	79	5,0	1,7	9,9
141	31,1	12	49	387	66	274	149	109	6,3	107	5,6	2,9	31,5
149	21,6	14	4,3	252	66	162	2,1	69,7	4,8	76	5,1	1,9	11,6
169	26,3	11	41	201	46	134	5,6	105	4,3	94	6,2	2,7	14,1
176	21,0	13	25	216	58	138	6,6	130	4,5	76	5,5	3,8	12,2
185	23,1	7,3	72	264	53	169	6,5	304	5,2	78	6,1	11,8	10,9
191	-	-	-	253	97	121	-	93	5,7	101	5,9	-	-
196	27,8	20	40,1	227	58	139	8,8	93,6	4,3	92	5,8	9,2	10,1
198	26,8	3,4	55	333	60	220	50	190	5,4	113	6,4	9,9	9,7
208	31,9	8,2	76	289	69	190	8,8	136	5,0	89	5,9	2,7	12,4
209	35,2	3,9	100	173	49	106	12	108	5,9	90	5,9	3,3	12,2
210	29,0	8,7	100	242	63	150	5,4	138	5,2	91	5,6	5,5	16,9
211	28,1	-	-	196	71	111	-	120	-	91	-	-	9,8
212	22,8	8,2	39	218	83	115	24	100	4,9	99	5,6	5	12,0
215	24,6	22	-	222	74	130	2	73	3,5	87	5,7	2,1	15,6
222	22,4	20	73	219	62	136	9	115	4,4	107	5,4	3,3	14,9
223	35,2	3,9	100	173	49	106	12	108	5,9	90	5,9	3,3	12,2
224	31,9	8,2	76	289	69	190	8,8	136	5,0	89	5,9	2,7	12,4
225	32,7	9,8	100	288	51	197	64	284	6,2	110	6,1	11,5	11,7

Tabelle 40a Frauen (N=37) der Altersklasse 60–69 Jahre: Laborergebnisse bei ARHI (Age Related Hearing Impairment)

Eine Zusammenstellung der pathologischen Ergebnisse als farbige Symbole dargestellt mit den Werten der IGF-1-Bestimmung wird in Tabelle 40b gezeigt.

Pat. Nr.	BMI	Adip	Lep	IGF-BP3	IGF1/IGF-BP3	IGF-1ng/ml	Stoffwechselstörungen			
		>15	5,63	2.5-3.3	45-65	230-360ng/ml				
6	46,8	-	-	-	-	-	Chol		TG	IFG
13	-	-	-	-	-	-	Chol	LDL		?
17	28,0	-	-	4,6	84,1	378	Chol			DM
19	-	15	16	4	61,5	256	Chol	LDL		?
22	25,4	4,7	33	5,6	46,8	262	Chol	LDL	Hsre	IR
42	24,2	-	-	-	-	-	Chol	LDL		?
79	25,4	15	-	-	-	-	Chol	Lp(a)	Hocy	?
81	30,4	4,6	-	4	15,0	90	Chol	LDL	TG	IGT
85	23,9	9,7	67	4	49,0	196	Chol	Lp(a)	Hocy	IR
101	23,6	-	-	-	-	-				DM
107	30,0	8		4,1	61,7	253		TG	Hocy	Hsre
109	-	-	-	-	-	-	Chol	LDL		?
113	27,8	34	-	1,8	45,6	82				DM
117	43,3	10	>100	5,5	46,4	255	Chol	LDL	TG	IFG
119	50,2	3,6	100	4,9	63,3	310		Lp(a)	Hocy	Hsre
120	28,5	9,9	>100	5,2	52,1	271	Chol	LDL	Hocy	IR
127	32,0	8,8	33	4,7	50,0	235	Chol	LDL	Hocy	IR
138	31,3	11	>100	4,5	46,2	208		LDL		IR
139	25,6	15	34	4,1	73,9	303	Chol	LDL		IR
141	31,1	12	49	4	46,0	184	Chol	LDL	Hocy	Lp(a)
149	21,6	14	4,3	4,7	44,9	222	Chol	LDL		IGT
169	26,3	11	41	4,6	64,6	297	Chol	LDL		Hocy
176	21,0	13	25	3,9	34,9	136	Chol	LDL		IGT
185	23,1	7,3	72	5,6	67,1	376	Chol	LDL	TG	IR
191	-	-	-	-	-	-	Chol			IR
196	27,8	20	40,1	3,7	31,6	117	Chol			IR
198	26,8	3,4	55	4,6	40,9	188	Chol			IR
208	31,9	8,2	76	5,2	24,4	127	Chol	LDL	Lp(a)	IGT
209	35,2	3,9	100	4,6	31,5	145	Chol	LDL		IR
210	29,0	8,7	100	4,6	32,2	148		Hsre		IGT
211	28,1	-	-	-	-	-	Chol	Hocy		IGT
212	22,8	8,2	39	5,5	33,8	186	Chol			IGT
215	24,6	22	-	-	-	-	Chol			IR
222	22,4	20	73	5,6	28,9	162	Chol			IR
223	35,2	3,9	100	4,6	31,5	145	Chol	LDL	Hocy	IR
224	31,9	8,2	76	5,2	24,4	127			Hsre	IGT
225	32,7	9,8	100	5,2	22,9	119	Chol	LDL		IR

Tabelle 40b Frauen (N=37) Altersklasse 60-69 Jahre: Laborergebnisse IGF-1 Bestimmungen kombiniert mit farbige Grafik der Stoffwechselstörungen bei ARHI (Age Related Hearing Impairment)

Zur Bestimmung der Risikofaktoren ist der Tabelle 40c noch die Nikotin-
gewohnheiten und Blutdruckverhalten hinzugefügt worden.

Pat.	BMI	Adip	Lep	gCh	HDL	LDL	Lp(a)	TG	Hsre	nBZ	HbA1	PAI	Hocy	RR	Nic.	Risk.F.
Nr.																
6	46,8	-	-	227	38	117	-	436	5,3	100	6,3	-	-	Ø	Ø	4 + IFG
13	-	-	-	205	54	141	-	51	4,4	81	5,3	-	-	↑	Ø	4 + ?
17	28,0	-	-	208	91	106	20	57	4,8	135	6,8	7,3	13,5	↑	Ø	4 + DM
19	-	15	16	237	61	148	13	135	3,2	87	5,7	2,8	12,7	Ø	Ø	4 + ?
22	25,4	4,7	33	304	52	227	5	151	7,4	90	5,8	>11,8	7,6	↑	Ø	6 + IR
42	24,2	-	-	269	74	162	-	100	3,3	-	-	-	-	Ø	Ø	3 + ?
79	25,4	15	-	233	81	129	41	119	3,1	91	5,2	2,7	14,3	↑	Ø	5,5 + ?
81	30,4	4,6	-	257	41	166	15	250	5,5	112	5,6	11,8	10,6	↑	Ø	8 + IGT
85	23,9	9,7	67	263	88	158	34	86	4,4	67	5,4	-	27,5	Ø	Ø	5 + IR
101	23,6	-	-	197	65	100	-	161	5,4	110	5,8	-	-	↑	Ø	2 + DM
107	30,0	8	-	193	71	81	10	202	6,11	89	5,2	3,8	17,7	Ø	Ø	6 + IR
109	-	-	-	212	141	141	-	-	4,7	89	-	-	-	Ø	Ø	3 + ?
113	27,8	34	-	172	64	85	2	112	4	96	5,4	-	11,3	Ø	Ø	2 + DM
117	43,3	10	>100	264	59	162	9	216	6,1	84	5,5	8,3	12,4	↑	Ø	7,5 + IFG
119	50,2	3,6	100	163	45	101	122	128	6,71	97	6,2	11,8	19,5	↑	Ø	7 + IR
120	28,5	9,9	>100	239	65	137	6	190	5,2	94	5,7	3,7	44,9	↑	Ø	6,5 + IR
127	32,0	8,8	33	243	80	142	9	65	3,59	88	5,3	2,7	19,1	↑	Ø	6 + IR
138	31,3	11	>100	198	50	132	14	88,6	4,9	95	5,6	3,3	11,2	Ø	Ø	4 + IR
139	25,6	15	34	227	61	145	5	62,3	4,2	79	5,0	1,7	9,9	Ø	Ø	3,5 + IR
141	31,1	12	49	387	66	274	149	109	6,3	107	5,6	2,9	31,5	↑	Ø	8 + IGT
149	21,6	14	4,3	252	66	162	2,1	69,7	4,8	76	5,1	1,9	11,6	Ø	Ø	3,5 + IGT
169	26,3	11	41	201	46	134	5,6	105	4,3	94	6,2	2,7	14,1	Ø	Ø	4 + IR
176	21,0	13	25	216	58	138	6,6	130	4,5	76	5,5	3,8	12,2	Ø	Ø	3,5 + IGT
185	23,1	7,3	72	264	53	169	6,5	304	5,2	78	6,1	11,8	10,9	Ø	Ø	5,5 + IR
191	-	-	-	253	97	121	-	93	5,7	101	5,9	-	-	↑	Ø	3 + IR
196	27,8	20	40,1	227	58	139	8,8	93,6	4,3	92	5,8	9,2	10,1	Ø	Ø	4 + IR
198	26,8	3,4	55	333	60	220	50	190	5,4	113	6,4	9,9	9,7	Ø	Ø	5,5 + IGT
208	31,9	8,2	76	289	69	190	8,8	136	5,0	89	5,9	2,7	12,4	↑	Ø	5,5 + IR
209	35,2	3,9	100	173	49	106	12	108	5,9	90	5,9	3,3	12,2	Ø	Ø	4 + IGT
210	29,0	8,7	100	242	63	150	5,4	138	5,2	91	5,6	5,5	16,9	↑	Ø	6,5 + IGT
211	28,1	-	-	196	71	111	-	120	-	91	-	-	9,8	Ø	Ø	2,5 + IGT
212	22,8	8,2	39	218	83	115	24	100	4,9	99	5,6	5	12,0	↑	Ø	5 + IR
215	24,6	22	-	222	74	130	2	73	3,5	87	5,7	2,1	15,6	Ø	Ø	4 + IR
222	22,4	20	73	219	62	136	9	115	4,4	107	5,4	3,3	14,9	↑	Ø	5 + IR
223	35,2	3,9	100	173	49	106	12	108	5,9	90	5,9	3,3	12,2	↑	Ø	5 + IGT
224	31,9	8,2	76	289	69	190	8,8	136	5,0	89	5,9	2,7	12,4	Ø	Ø	5 + IR
225	32,7	9,8	100	288	51	197	64	284	6,2	110	6,1	11,5	11,7	↑	Ø	10 + IFG

Tabelle 40c Frauen (N=37) Altersklasse 60-69 Jahre: Laborergebnisse und Risikofaktoren
bei ARHI (Age Related Hearing Impairment)

Zusammenfassung der prozentualen Labor-Risikoparameter bei Frauen mit ARHI der Altersgruppen 30-39, 40-49 Jahre, 50-59 Jahre, so wie 60-69 Jahr zeigt Tabelle 40d.

Ergebnisse %	Adipon.	Leptin	IGF-1	Lipide	GVS	H.re.	PAI	Hocy	RR	Nic.	Risk.F
Alter 30 - 39	66	100	100	60	80	0	33	100	0	0	5,0
40 - 49	66	100	100	86	0	0	25	0	14	0	2,9
50 - 59	81	100	100	71	95	5	21	48	38	14	3,5
60 - 69	83	96	100	97	100	11	46	87	48	0	5,4

Tabelle 40d Ergebniszusammenstellung Frauen der Altersklassen 60–69 Jahre (N= 37): Risikoparameter in Prozent; Der Ø Risikofaktor dieser Altersgruppe beträgt 5,4.

Frauen mit ARHI, Altersklasse 70-80 Jahre (N=19)

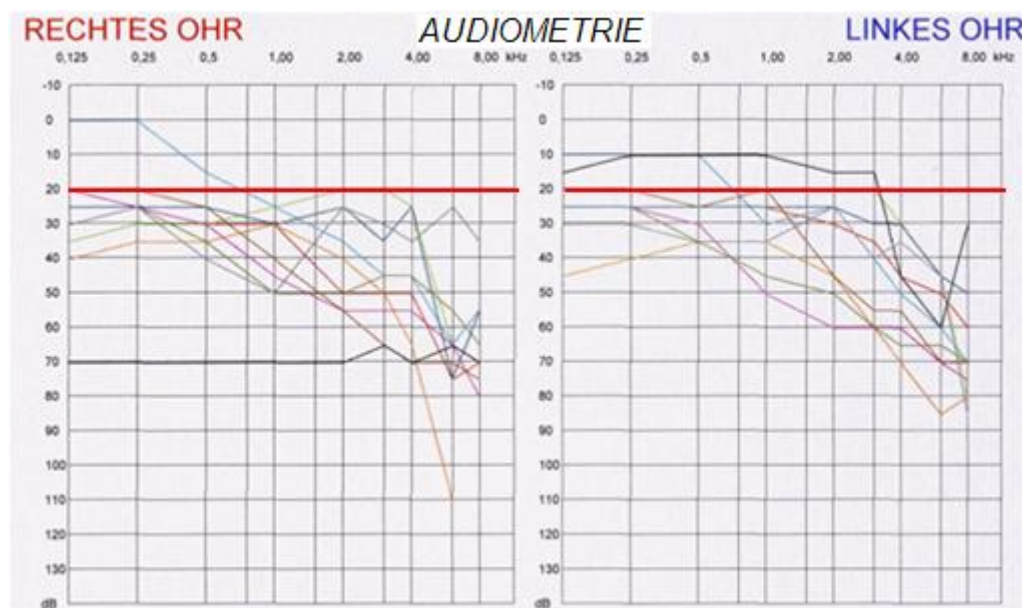


Abbildung 39 Frauen (N=19) Altersklasse 70-80 Jahre: Zehn typische Tonschwellenverläufe als Auszug von insgesamt von 19 audiometrischen Messungen bei ARHI (Age Related Hearing Impairment)

Das Schwellengehör ist mehrheitlich bei den Patientinnen dieser Altersklasse im Bereich der Schwerhörigkeit (unterhalb der in der Abbildung 39 verlaufenden roten Markierungslinie bei 20 dB). Auch hier sind keine symmetrischen Schwellenverläufe feststellbar. Bei allen Patientinnen finden sich durchgängig entgleiste Stoffwechselfparameter, keine Aussage bei Patientin Nr. 15 mit Fremdbefunden und fehlendem OGTT möglich (Tabelle 41).

Pat.	BMI	Adip	Lep	gCh	HDL	LDL	Lp(a)	TG	Hsre	nBZ	HbA1	PAI	Hocy
Nr.		>15	5,63	200	>45	<130	30	200	5,7	110	5,8	3,5	15
1	48,3	7,1	>100	186	54	108	3,4	121	7,7	122	5,7	7,1	24,4
15	-	-	-	188	66	108	-	108	5,7	97	5,7	-	-
30	30,8	9	84	209	54	134	18	116	4,4	99	5,8	3,4	10
36	18,8	14	2,3	226	87	123	1,9	82	3,1	121	5,7	3,2	10,8
59	21,8	21	11	292	107	172	6,1	65	3,2	89	5,9	0,5	11
93	25,8	9,2	-	230	57	157	68	79	4,9	90	5,8	2,9	13,1
103	34,4	3,2	16,3	175	50	102	41	139	6,6	85	5,7	4,3	22,8
116	-	-	-	211	58	109	-	220	4,4	112	6,3	-	-
122	25,1	9,5	64	178	56	110	17	89	4,9	107	6,3	8,4	10,7
135	29,4	15	99	164	67	91	25	117	6,4	105	6,1	5,7	12,5
157	28,8	15	>100	209	98	91	4,6	85	5,2	79	5,4	1,5	11,8
170	20,6	10	55	255	71	156	2,0	152	4,2	102	5,4	2,5	13,1
174	24,2	12	60	244	60	162	37	158	5,5	91	5,7	2,4	10,7
186	20,6	7,2	26	226	65	138	35	104	4,2	78	5,5	2,3	9,7
216	25,4	13	68	381	64	271	20	183	4,9	82	5,7	1,8	18,3
217	23,2	14	46	266	59	177	16	97	4,4	100	5,4	3,4	11,7
221	22,7	20	43	281	80	174	40	97	4,1	85	5,8	3,3	15,1
76	23,5	-	-	187	44	102	-	236	7,1	151	6,5	-	-
111	33,5	27	57	208	63	129	27	81	6,1	92	5,4	2,4	22,8

Tabelle 41a Frauen (N=19) der Altersklasse 70–80 Jahre: Laborergebnisse bei ARHI (Age Related Hearing Impairment)

Eine Zusammenstellung der pathologischen Ergebnisse mit den Werten der IGF-1-Bestimmung wird in Tabelle 41b gezeigt.

Pat.	BMI	Adip	Lep	IGF-BP3	IGF 1/IGFBP3	IGF-1	Stoffwechselstörungen			
Nr.		>15	5,63	2,5-3,3	45-65	230-360ng/ml				
1	48,3	7,1	>100	2,4	45	108		Lp(a)	Hsre	IFG
15	-	-	-	-	-	-				?
30	30,8	9	84	4,6	47,2	217	Chol			IGT
36	18,8	14	2,3	6,0	42	252	Chol			IGT
59	21,8	21	11	4,5	31,8	143	Chol	LDL		IR
93	25,8	9,2	-	-	-	-	Chol	LDL	Lp(a)	Co
103	34,4	3,2	16,3	5,7	31,57	180		Lp(a)	Hsre	IGT
116	-	-	-	-	-	-	Chol	TG		?
122	25,1	9,5	64	4,1	57,1	234				IFG
135	29,4	15	99	5,1	70,8	361				IFG
157	28,8	15	>100	3,5	38,3	134	Chol			IR
170	20,6	10	55	5,0	48,6	243	Chol	LDL		?
174	24,2	12	60	4,3	91,2	392	Chol	LDL		IR
186	20,6	7,2	26	4,6	21,5	99	Chol			IR
216	25,4	13	68	5,5	38,4	211	Chol	LDL		IR
217	23,2	14	46	5,3	48,5	257	Chol			IR
221	22,7	20	43	5,1	18,8	98	Chol	LDL	Lp(a)	NGT
76	23,5	-	-	-	-	-		TG		DM
111	33,5	27	57	4,3	51,6	222	Chol			IR

Tabelle 41b Frauen (N=19) Altersklasse 70-80 Jahre: Laborergebnisse IGF-1 Bestimmungen kombiniert mit farbige Grafik der Stoffwechselstörungen bei ARHI (Age Related Hearing Impairment)

Zur Bestimmung der Risikofaktoren ist der Tabelle 41c noch die

Nikotingewohnheiten und Blutdruckverhalten hinzugefügt worden.

Patientin Nr. 15 wird lediglich Risikofaktor aufgrund des Alters zuerkannt.

Pat. Nr.	BMI	Adip	Lep	gCh	HDL	LDL	Lp(a)	TG	Hsre	nBZ	HbA1	PAI	Hocy	RR	Nic.	Risk.F.
		>15	5,63	200	>45	<130	30	200	5,7	110	5,8	3,5	15			
1	48,3	7,1	>100	186	54	108	3,4	121	7,7	122	5,7	7,1	24,4	↑	Ø	6 +IFG
15	?	-	-	188	66	108	?	108	5,7	97	5,7	-	-	Ø	Ø	1,0+ GV?
30	30,8	9	84	209	54	134	18	116	4,4	99	5,8	3,4	10	↑	Ø	4,0 +IGT
36	18,8	14	2,3	226	87	123	1,9	82	3,1	121	5,7	3,2	10,8	Ø	Ø	3,0 + IGT
59	21,8	21	11	292	107	172	6,1	65	3,2	89	5,9	0,5	11	↑	Ø	6,0 + IR
93	25,8	9,2	-	230	57	157	68	79	4,9	90	5,8	2,9	13,1	Ø	Ø	5,5+ GV?
103	34,4	3,2	16,3	175	50	102	41	139	6,6	85	5,7	4,3	22,8	Ø	Ø	6,0 + IGT
116	?	-	-	211	58	109	-	220	4,4	112	6,3	-	-	↑	Ø	4,0+ GV?
122	25,1	9,5	64	178	56	110	17	89	4,9	107	6,3	8,4	10,7	↑	Ø	2? + IFG
135	29,4	15	99	164	67	91	25	117	6,4	105	6,1	5,7	12,5	↑	Ø	3,0 + IFG
157	28,8	15	>100	209	98	91	4,6	85	5,2	79	5,4	1,5	11,8	Ø	Ø	3,0 + IR
170	20,6	10	55	255	71	156	2,0	152	4,2	102	5,4	2,5	13,1	↑	Ø	4,5+ GV?
174	24,2	12	60	244	60	162	37	158	5,5	91	5,7	2,4	10,7	↑	Ø	5,5 + IR
186	20,6	7,2	26	226	65	138	35	104	4,2	78	5,5	2,3	9,7	Ø	Ø	3,0 + IR
216	25,4	13	68	381	64	271	20	183	4,9	82	5,7	1,8	18,3	↑	+	6,5 + IR
217	23,2	14	46	266	59	177	16	97	4,4	100	5,4	3,4	11,7	↑	Ø	4,5 + IR
221	22,7	20	43	281	80	174	40	97	4,1	85	5,8	3,3	15,1	↑	Ø	6,0(NGT)
76	23,5	-	-	187	44	102	-	236	7,1	151	6,5	-	-	↑	Ø	4,0 + DM
111	33,5	27	57	208	63	129	27	81	6,1	92	5,4	2,4	22,8	Ø	Ø	5,0 + IR

Tabelle 41c Frauen (N=19) Altersklasse 70-80 Jahre: Laborergebnisse und Risikofaktoren bei ARHI (Age Related Hearing Impairment)

Zusammenfassung der prozentualen Labor-Risikoparameter bei Frauen mit ARHI der Altersgruppen 30-39, 40-49, 50-59, 60-69 und 70-80 Jahre zeigt Tabelle 41d. Die Zahl der ermittelbaren Risikoparameter zeigt durch

Ergebnisse %	Adipon.	Leptin	IGF-1	Lipide	GVS	H.re.	PAI	Hocy	RR	Nic.	Risk.F
Alter 30 - 39	66	100	100	60	80	0	33	100	0	0	5,0
40 - 49	66	100	100	86	0	0	25	0	14	0	2,9
50 - 59	81	100	100	71	95	5	21	48	38	14	3,5
60 - 69	83	96	100	97	100	11	46	87	48	0	5,4
70 - 80	81	93	100	74	93	21	25	87	63	5	5,4

Tabelle 41d Ergebniszusammenstellung Frauen der Altersklassen 70–80 Jahre (N= 19): Risikoparameter in Prozent; Der Ø Risikofaktor dieser Altersgruppe beträgt 4,4.

alle Altersjahrgänge eine gewisse Gleichförmigkeit. Auffällig ist die nahezu deutlich geringere Störung im Adiponektin zwischen 66%-83% gegenüber den männlichen Teilnehmern (100%), eine den männlichen Patienten entsprechende Größenordnung im gestörten ca.75–90%ige Lipidstoff-wechsel, wie auch eine ca. adäquate Störung der Glukoseverwertung verschiedener Schweregrade in der Größenordnung von 80%-100%. Stellt man einen sogenannten Risikofaktor für die einzelnen Alterstufen auf, dann ist ein deutlicher Trend zur Größenzunahme parallel zum Altersanstieg von 2,9 bis 5,4 zu erkennen, der etwas geringer ausfällt der bei den Männern (3,9 – 6,0).

9 Diskussion

Obwohl in der Fachliteratur Einigkeit über die multifaktorielle Genese der Schwerhörigkeit im Alter herrscht, wird über die Bedeutung verschiedener Stoffwechselerkrankungen seit Jahren immer wieder Mutmaßungen geäußert. So ist Böhme (1996) der Ansicht, dass dieses Krankheitsbild auf morphologischen, ototoxischen, mikrotraumatischen (Lärm), mikro-zirkulatorischen und/oder immunologischen Ursachen beruhen kann.

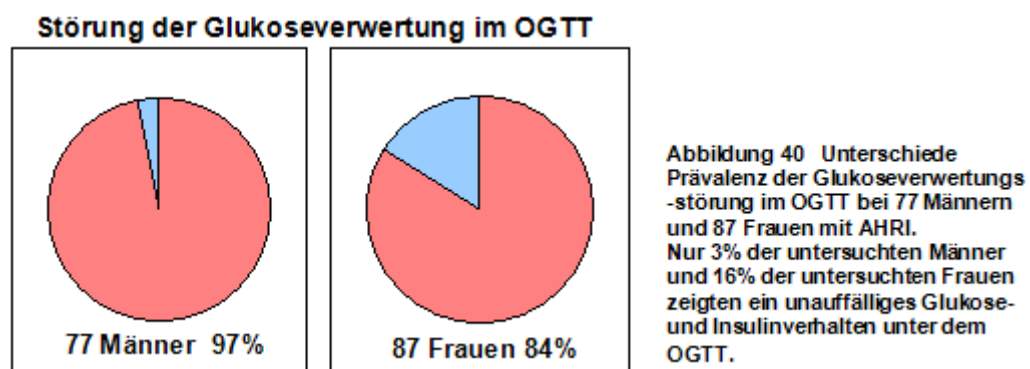
Lehnhardt beschrieb 1984, dass sich aus Gefäßwandverdickungen im Innenohr von Diabetikern trotz einer großen Zahl von Untersuchungen keine Beziehung zwischen diabetischer Stoffwechsellage und Hörvermögen herstellen lasse. Arteriosklerotischen Gefäßerkrankungen kommt nach Böhme eine Bedeutung zu. Böhme sieht hingegen eine enge Verknüpfung mit Risikofaktoren (Hypertonie, Hyperlipidämie, Rauchen, Diabetes), die auch zur Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen führen.

Nach einer interessanten Studie, die nach Beginn unserer Praxisstudie 2008 in der online-Ausgabe der „Annals of Internal Medicine“ publizierten¹⁴ wurde, könnte Diabetes ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung von Hörstörungen darstellen. Die Untersuchung stützt sich auf die Daten des National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), mit dem sich die US-Centers of Disease Control and Prevention regelmäßig einen Überblick über den Gesundheitszustand der Bevölkerung verschaffen. Bei den Befragungen der Jahre 1999 bis 2004 wurde auch bei 5.140 Teilnehmern im Alter von 20 bis 69 Jahren eine Ton-Audiometrie durchgeführt, bei der das Hörvermögen für verschiedene Frequenzen untersucht wird. In allen untersuchten Frequenzbereichen hörten Typ I- und Typ II-Diabetiker schlechter. Bei den unteren und mittleren Frequenzen (500, 1000 und 2000 Hz) hatten 21 Prozent der Diabetiker eine leichte bis mittelschwere Hörstörung gegenüber neun Prozent der Nichtdiabetiker. Im oberen Frequenzbereich (3000, 4000, 6000 und 8000 Hz) hatten 54 Prozent der Diabetiker leichte bis

14) Ann Intern Med; 2008 Jun 16 [Epub ahead of print] www.medaustria.at; (DÄB, Juni 2008)

mittelschwere Hörstörungen gegenüber 32 Prozent der Nichtdiabetiker. Eine leichte bis mittelschwere Hörstörung war definiert als eine Hörschwelle von 25 Dezibel, was in der Regel zu leichten Problemen beim Verstehen von Sprache in normaler Lautstärke führt. Ein Teil der Unterschiede konnte auf andere Faktoren wie Lärmexposition, Einnahme ototoxischer Medikamente und Rauchen zurückgeführt werden. Doch auch nach Berücksichtigung dieser Faktoren blieb eine Odds Ratio von 1,82 (95-Prozent-Konfidenzintervall 1,27-2,60) für Hörstörungen in den unteren und mittleren Frequenzen und eine Odds Ratio von 2,16 (1,47-3,18) für Hörstörungen im oberen Frequenzbereich bestehen. Die Hörstörungen bestanden bei beiden Geschlechtern und in allen ethnischen Untergruppen. Sie waren unabhängig von Ausbildung und Einkommen der Diabetiker und sie waren in allen Altersgruppen vorhanden.

In der vorliegenden Studie waren anamnestisch von 202 Teilnehmern, die alle hausärztlich betreut wurden 80 essentielle Hypertonien (39,6%) und 11 Diabetes mellitus II (5,4%) bekannt (Seite 66, Tabelle 13). Die Einnahme von Statinen wurde ganz vereinzelt angegeben. Unsere OGTT-Untersuchungen zeigten bei 97% der untersuchten Männer und 84% der untersuchten Frauen eine Störung des Glukosestoffwechsels (Abbildung 40), darunter insgesamt 23 Diabetes mellitus Typ II (14%) Erkrankungen.



Auch die übrigen Parameter, wie Lipidstoffwechsel, Homocystein, PAI und die Harnsäure überraschten in ihrer Ausprägung und Unterschiedlichkeit (Tabellen 41 und 42) zwischen den Geschlechtern.

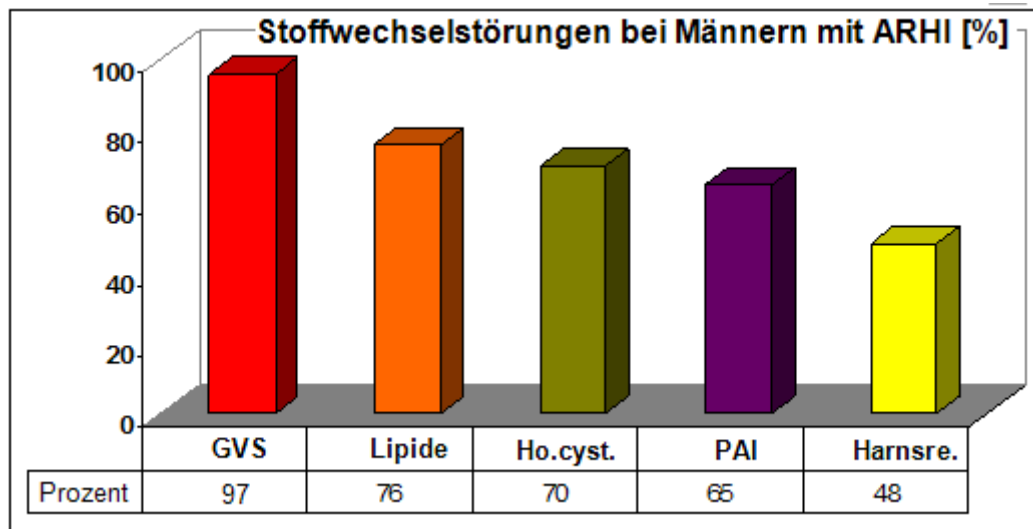


Abbildung 41 Stoffwechselstörungen und deren prozentuale Verteilung bei Männern der Altersklassen 30-70 Jahren mit ARHI (GVS=Glukoseverwertungsstörung, Ho.cyst.=Homocysteinämie)

Die mit 97% nachgewiesene Glukosestoffwechselstörung unserer männlichen Studienteilnehmer mit ARHI scheint den erhobenen Daten des National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) zu entsprechen. Zusätzlich betrugen die Lipidstoffwechselstörungen 76%, eine Homocysteinämie fand sich bei 70%, das PAI war in 65% erhöht und die Harnsäure zu 48%. Unter den weiblichen Studienteilnehmern zeigten

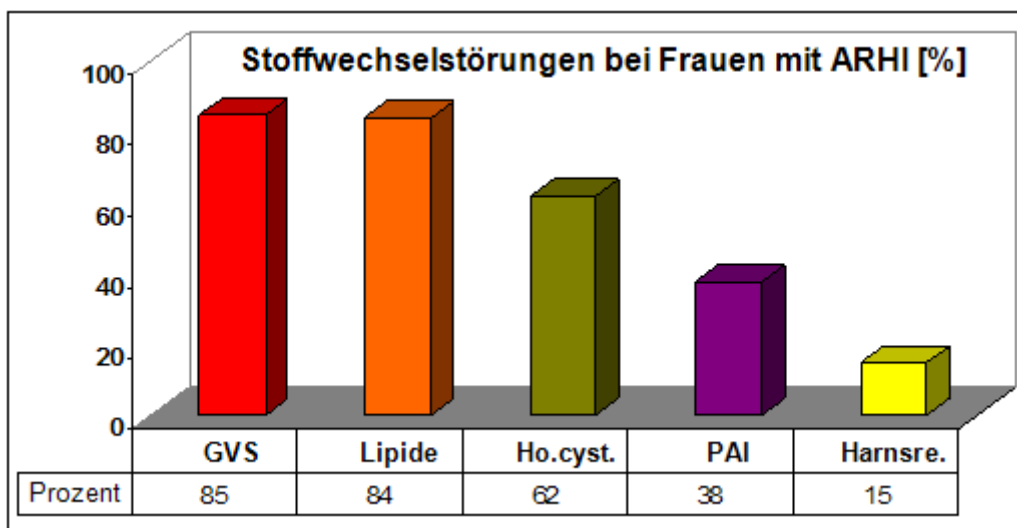


Abbildung 42 Stoffwechselstörungen und deren prozentuale Verteilung bei Frauen der Altersklassen 30-80 Jahren mit ARHI (GVS=Glukoseverwertungsstörung, Ho.cyst.=Homocysteinämie)

sich leichte Verschiebungen im Muster der Stoffwechselstörungen. Der gestörte Glukosestoffwechsel führte zwar mit 85% die Liste an, ihm folgte aber fast gleichauf die Lipidstoffwechselstörung mit 84%. Eine Homocysteinämie in 62%, ein erhöhter PAI zu 38% und erhöhte Harnsäurewerte wurden zu 15% festgestellt. Unter 164 durchgeführten

oralen Glukose Toleranztesten fanden wir 148 Störungen des Glukosestoffwechsels (90%), darunter 23-mal Diabetes mellitus II (14%). Dabei ergaben sich in allen getesteten Parametern zwischen den Geschlechtern ebenfalls Differenzen. Die Glukoseverwertungsstörung bei Männern mit ARHI (Abbildung 43) war mit 97,4% gegenüber 85% bei Frauen (Abbildung 44) unterschiedlich.

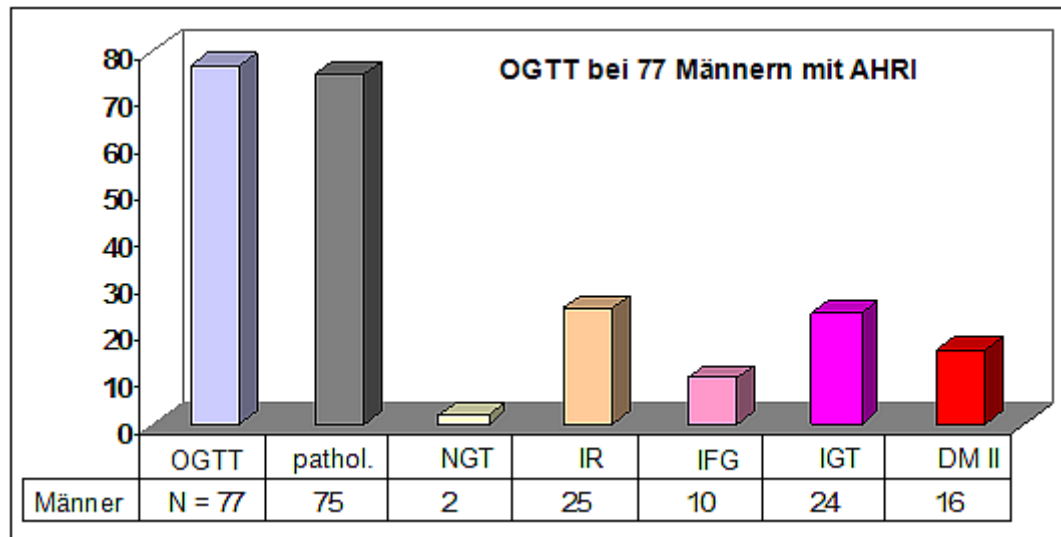


Abbildung 43 Ergebnisse des Oraln Glukose Toleranztests bei 77 Männern. Nur 2 Männer wiesen eine normale Glukoseverwertung auf (NGT). Die 75 pathologischen Befunde (pathol.) wurden differenziert in 25 Insulinresistenzen (IR), 10 Störungen der Nüchternglukose (IFG=impaired fasting glucose), 24 Störungen der Glukose-Toleranz (IGT=impaired glucose tolerance) und 16 Diabetes mellitus Typ II.

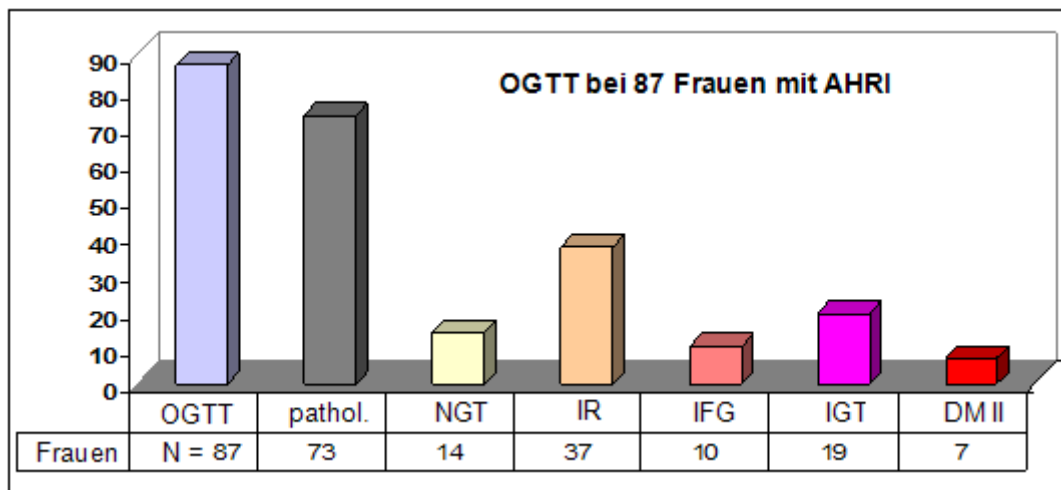


Abbildung 44 Ergebnisse des Oraln Glukose Toleranztests bei 87 Frauen. Die 73 pathologischen Befunde (pathol.) bestehen aus 37 Insulinresistenzen (IR), 10 Störungen der Nüchternglukose (IFG=impaired fasting glucose), 19 Störungen der Glukose-Toleranz (IGT= impaired glucose tolerance) und 7 Diabetes mellitus Typ II.

Während die Prävalenz von Diabetes mellitus II in Deutschland ca. 8% beträgt, mit einem Anstieg im höheren Lebensalter, sahen wir bei Auswertung unserer Untersuchungen 20,7% bei den Männern und 8% bei

den Frauen, was einem Verhältnis von 2,5 entspricht. Es ist bekannt, dass Übergewicht und Adipositas zu ca. 40 % mit Insulinresistenz (IR) assoziiert ist (Moltz). Der durchschnittliche BMI der Studiengruppe (Tabelle 42) wurde zwischen 26,5 bis 30,8 kg/m² bei den Männern und zwischen 24,1 bis 33,2 kg/m² bei den Frauen festgestellt. Von 77 der mit OGTT diagnostizierten Männer mit ARHI waren in unserer Studie 71 (90,9%) übergewichtig/adipös. Von diesen 71 übergewichtigen/adipösen Männern zeigten 70 (98,6%) einen gestörten Glukosestoffwechsel. Bei

Männer Alter	Ø BMI Männer	Frauen Alter	Ø BMI Frauen
30-39	26,5 (26,83-28,70)	30-39	33,2 (19,50-35,80)
40-49	28,2 (20,90-42,00)	40-49	24,1 (18,22-44,46)
50-59	30,8 (25,10-37,70)	50-59	28,4 (21,10-48,33)
60-69	28,5 (23,12-33,90)	60-69	29,3 (20,96-50,15)
>69	28,6 (24,50-29,40)	>69	28,6 (18,80-48,33)

Tabelle 42 Durchschnittlicher BMI der Studiengruppe

den getesteten 87 Frauen fanden wir 60 Frauen mit Übergewicht bzw. Adipositas (69%). Von diesen 60 übergewichtigen/adipösen Frauen zeigten 51 (85%) einen gestörten Glukosestoffwechsel. In Abbildung 45 wird die unterschiedliche Qualität der Glukosestoffwechselstörung bei Männern und Frauen mit Adipositas graphisch dargestellt.

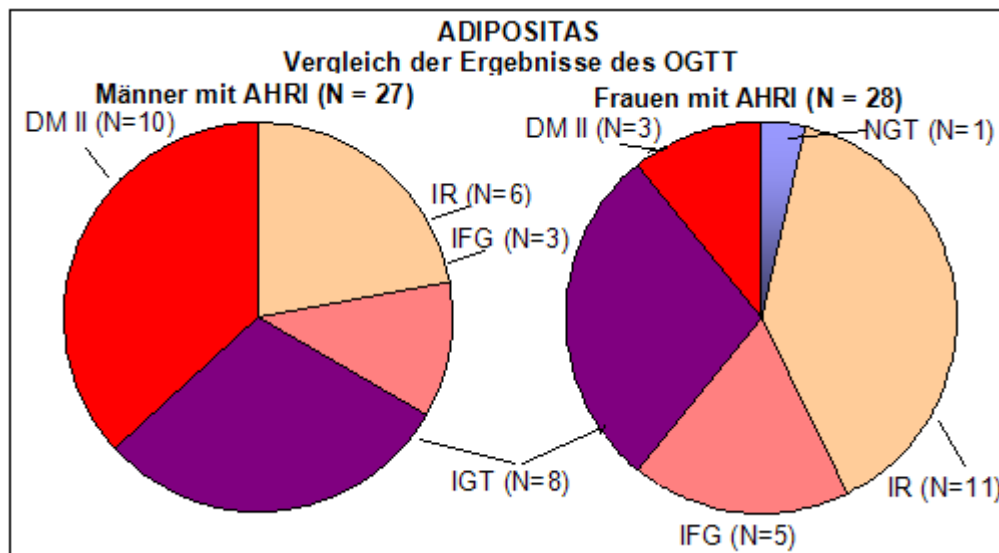


Abbildung 45 Ergebnisse des Oraln Glukose Toleranztests bei adipösen Männern und Frauen mit ARHI. [NGT=normale Glukose Toleranz; IR=Insulinresistenzen; IFG=Störungen der Nüchternglukose (impaired fasting glucose); IGT=Störungen der Glukose-Toleranz (impaired glucose tolerance) und DM II= Diabetes mellitus Typ II]

Unter den 27 Männern mit **Adipositas** fanden sich 10 Diabetes mellitus Typ II Erkrankungen (37%) und 17-mal eine Insulinresistenz (63%), während unter den 28 Frauen mit Adipositas 3 Diabeteserkrankungen

(10,7%) und 25 Frauen mit einer Insulinresistenz (89%) ermittelt wurden. Wie zu erwarten, zeigte sich bei den Studienteilnehmern mit **Übergewicht** eine andere Verteilung der Glukosestoffwechselstörungen. Von 37 übergewichtigen Männern fanden sich 5 Diabetes mellitus (13,5%) Erkrankungen und 31 Männer mit gestörtem Glukosestoffwechsel (84%). Nur 1,3% der übergewichtigen Männer wiesen einen normalen Kohlehydratstoffwechsel auf. Auch bei den übergewichtigen Frauen waren Unterschiede zur Adipositas zu sehen. Unter 32 übergewichtigen Frauen wurden „nur“ 2 Diabetesfälle (6,3%) und vergleichsweise „nur“ 22 Glukosestoffwechselstörungen (69%) gefunden. Ob diese auffallend unterschiedliche Erkrankungsmuster (Abbildung 46) zugunsten der Frauen auf genderspezifische hormonelle Unterschiede zurückzuführen sein könnte, ist vorstellbar, bleibt aber ohne entsprechende Studienuntersuchung derzeit spekulativ.

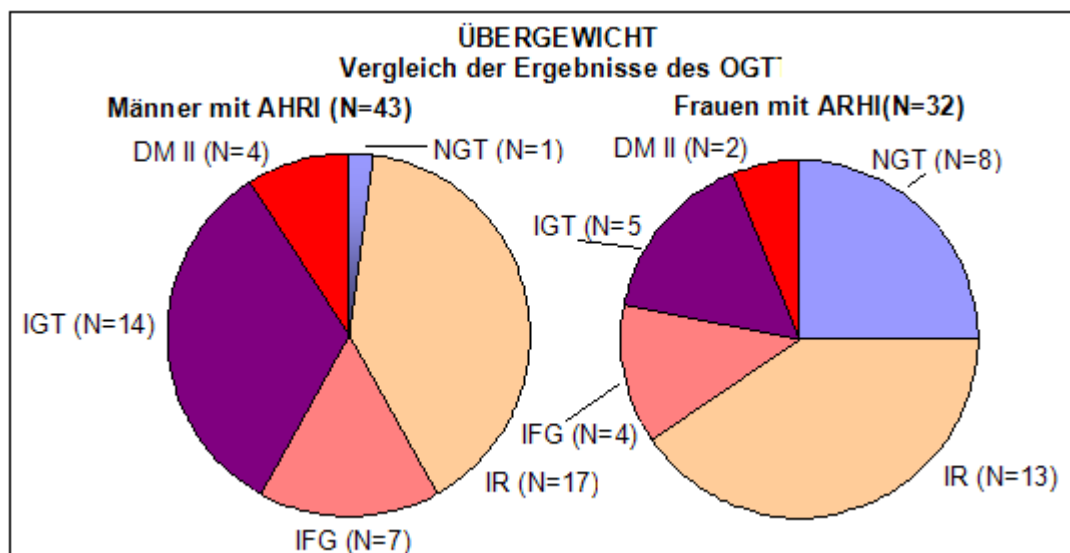


Abbildung 46 Ergebnisse des Oraln Glukose Toleranztests bei übergewichtigen Männern und Frauen mit ARHI. [NGT=normale Glukose Toleranz; IR=Insulinresistenzen; IFG=Störungen der Nüchternglukose (impaired fasting glucose); IGT=Störungen der Glukose-Toleranz IGT= impaired glucose tolerance) und DM II= Diabetes mellitus Typ II]

Die Insulinresistenz (IR) wird in die primäre (pIR) und eine sekundäre (sIR) Form unterschieden. Die pIR tritt monosymptomatisch bei anscheinend gesunden, normgewichtigen Personen schon sehr früh postnatal oder im Adoleszenten- oder frühen Erwachsenenalter auf und wird mit einer Inzidenz der zwischen 10 und 28 % angenommen. Entsteht die IR im Zusammenhang mit Adipositas, Hypertonie, Dyslipidämie, Hyperandrogenämie, Metabolischem Syndrom oder Polycystischen Ovarien (PCO-

Syndrom) und wird sie im Regelfall in diesem Zusammenhang entdeckt, spricht man von einer sekundären Insulinresistenz (Moltz). Zwischen Insulinresistenz, Adipositas, Hypertonie und Dyslipidämien bestehen sich ständig wechselseitig negativ beeinflussende Zusammenhänge, die als Metabolisches Syndrom (MetS) definiert (Seite 34, Tabelle 4) werden. Patienten mit MetS entwickeln unter dem Einfluss der sIR zu einem hohen Prozentsatz (70–80 %) einen Diabetes mellitus bzw. schwere CVD mit den Endpunkten Myocardinfarkt und Schlaganfall. Abbildung 47 (Abbildung aus Moltz) stellt diese Zusammenhänge dar.

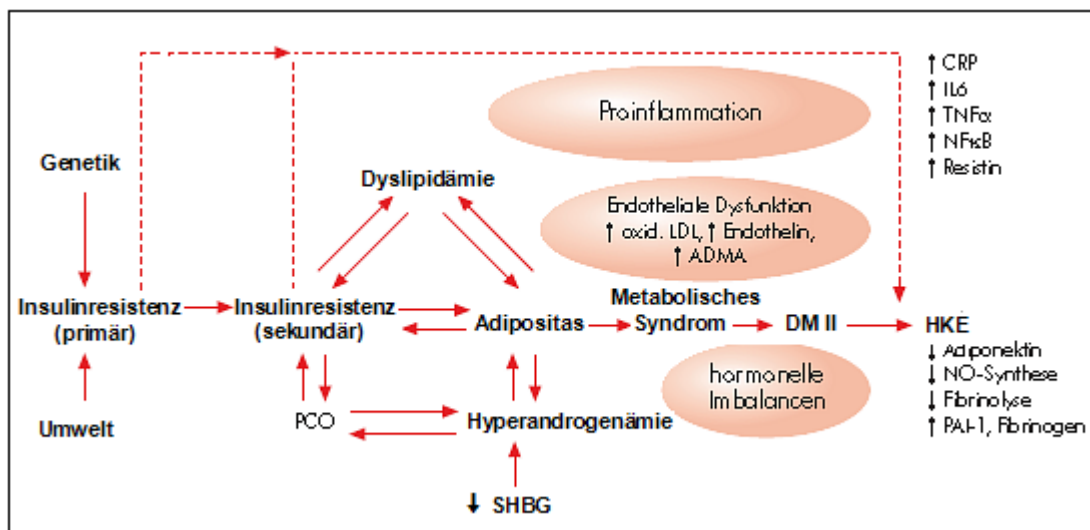


Abbildung 47 Pathophysiologischer Zusammenhang zwischen Insulinresistenz, Dyslipidämie, Adipositas, Hyperandrogenämie, Metabolischem Syndrom, Diabetes mellitus Typ II (DM) und Herz-Kreislauf-Erkrankungen (HKE). Polyzystische Ovarien (PCO) der Frauen fügen sich in diese Kaskade ein. (Abbildung aus Moltz, L, leicht modifiziert)

Die Behandlung dieses Symptomkomplexes ist Sekundärprävention und originäre Aufgabe der klassischen, leitliniengestützten Schulmedizin (Moltz). Wir haben daher alle unsere Studienteilnehmer eingehend beraten und mit Hinweis auf die vermuteten Risikofaktoren hinsichtlich der altersbezogenen Innenohrschwerhörigkeit (ARHI) Empfehlungen zur Aufnahme einer entsprechenden Behandlung durch den Hausarzt ausgehändigt.

10 Ergebnisse erster sekundärpräventiver Maßnahmen

Obgleich es mehrfache Hinweise in der HNO-Fachliteratur (Illberg 1980; Lehnhardt 1984; Michel und Klemm 1997, Böhme 1998; Bainbridge 2008) über die Zusammenhänge zwischen Innenohrstörungen und Erkrankungen aus dem Formenkreis des MetS gibt, ist deren Diagnostik und Behandlung innerhalb der HNO-Heilkunde bis heute unüblich. Möglicherweise sind hierfür die politisch gewollten über Jahrzehnte stringenter werdenden Abgrenzungen einerseits und die unzureichende Kooperationswilligkeit zwischen den Fachgebieten andererseits verantwortlich zu machen. Systematisch angelegte Laboruntersuchungen im Zusammenhang mit einer sensorischen Innenohrproblematik stießen bei den Hausärzten in unserem Einzugsgebiet nicht immer auf sachlich-kollegialen Respekt, sondern häufig auf Erstaunen, Befremden und Ablehnung. Den Patienten unserer Praxisstudie wurde daher nicht in jedem Fall eine Behandlung angeboten, was mitunter die Patienten zu einem Arztwechsel veranlasste. So konnte es nicht ausbleiben, dass die Therapie in Konsequenz zu den Ergebnissen durch unsere Praxis eingeleitet werden musste bis kooperationswillige Fachkollegen gewonnen werden konnten oder die Hausärzte nach erläuternden Gesprächen einlenkten. Es sollen nun exemplarisch einige Behandlungsergebnisse angeführt werden und die uns selbst überrascht haben.

Fall 1: Pat. S.J. (Nr.124), männlich, 69 Jahre.

Hausarzt Diagnose(n): Hypertonie, Diabetes mellitus Typ II (DM)

Behandlung: Atenolol mite, Diabetes-Schulung

HNO: Anamnese (A): Knirschen und dumpfes Hören seit einer Woche.

Befunde (B): BMI 26,8 kg/m², Normgehör mit Hochtonstörung bds.

Labor:	gCh mg/dl	HDL mg/dl	LDL mg/dl	H/LQ	TG mg/dl	nBZ mg/dl	HbA1 %	PAI U/ml	Adip ng/ml	Hocy umol/l
	203	47	123	2,6	168	113	5,7	4,1	5,3	11,5

Diagnose: Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus Typ II

Therapie: Simvastatin 10mg, Metformin 2 x 500 mg

Verlauf:

gCh mg/dl	HDL mg/dl	LDL mg/dl	H/LQ	TG mg/dl
170	50	106	2,1	119

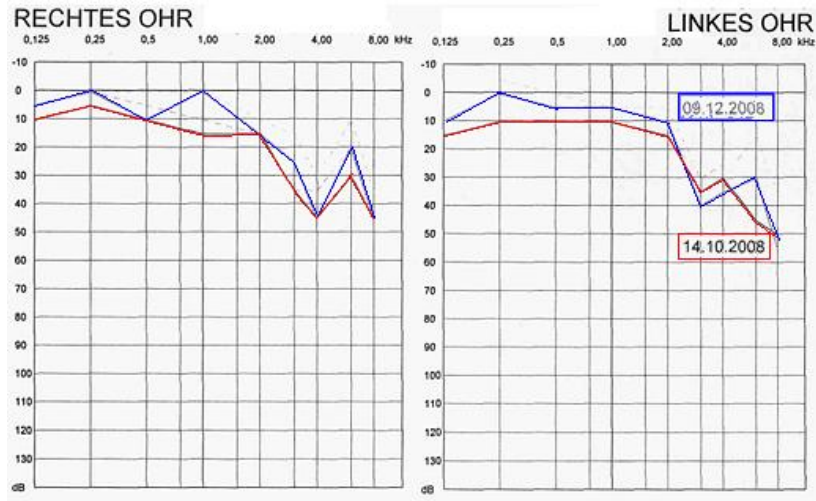


Abbildung 48 Fall 1 (Pat.Nr.124) Schwellenanhebung 8 Wochen nach Behandlungsbeginn mit Metformin 2 x 500 mg und Simvastatin 10 mg

Fall 2: Pat. H.D. (Nr.104), männlich, 69 Jahre.

Hausarzt: Diagnose(n) essentieller Hypertonus; Ramipril beta

HNO A: zunehmende Hörminderung beiderseits

B: BMI 28,7 kg/m², Audiogramm: Hochtonstörung bds.

Labor:	gCh mg/dl	HDL mg/dl	LDL mg/dl	H/LQ	TG mg/dl	nBZ mg/dl	HbA1 %	PAI U/ml	Adip ng/ml	Hocy umol/l
	194	53	124	2,3	86	106	5,4	1,5	3,9	16,3

OGTT: Insulinresistenz mit impaired glucose tolerance

Diagnose: Insulinresistenz mit impaired glucose tolerance;

Hyperhomocysteinämie

Therapie: Metformin 2 x 500 mg, Vitamin B6, B12 und Folsäure

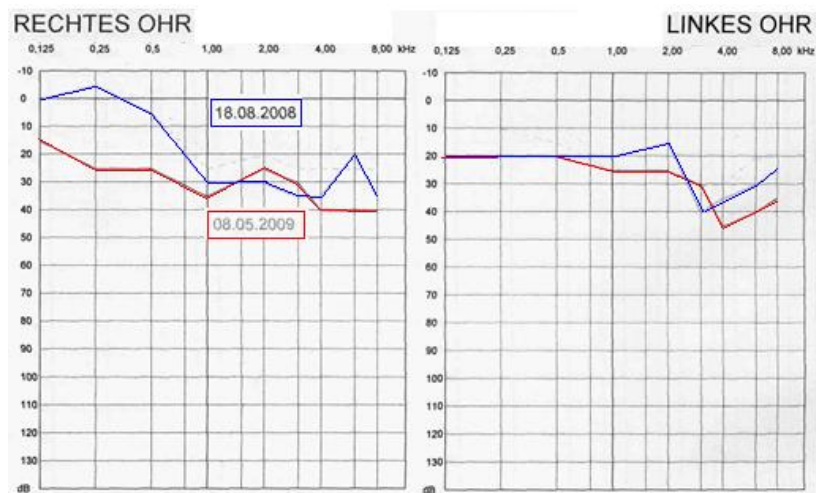


Abbildung 49 Fall 2 (Pat. Nr.104) Schwellenanhebung insbesondere rechts ca.13 Wochen nach Behandlungsbeginn mit Metformin 2 x 500 mg und Vit.B6, B12 und Folsäure.

Überweisung zum Diabetologen zur weiteren Behandlung.

Fall 3: Pat. K.B. (Nr. 40), männlich, 56 Jahre.

Hausarzt: Diagnose(n): Hypercholesterinämie

Behandlung: ohne

HNO A: progressive Hörminderung mit Tinnitus bds.

B: BMI 30,2 kg/m²,

Audiogramm: Normgehör mit Hochtonstörung bds.

Labor:

gCh mg/dl	HDL mg/dl	LDL mg/dl	H/LQ	TG mg/dl	Hsre. mg/dl	Krea mg/dl	nBZ mg/dl	HbA1 %	PAI U/ml	Adip ng/ml	Hocy umol/l
180	51	100	2,0	148	7,1	1,1	106	5,5	3,5	7,5	13

D.: Hyperhomocysteinämie; beginnende Hyperurikämie;

OGTT: Insulinresistenz mit impaired glucose tolerance.

Therapie: Metformin 2 x 500 mg, Vitamin B6, B12 und Folsäure,

Simvastatin 20 mg, Beratung zur Ernährung und Bewegung.

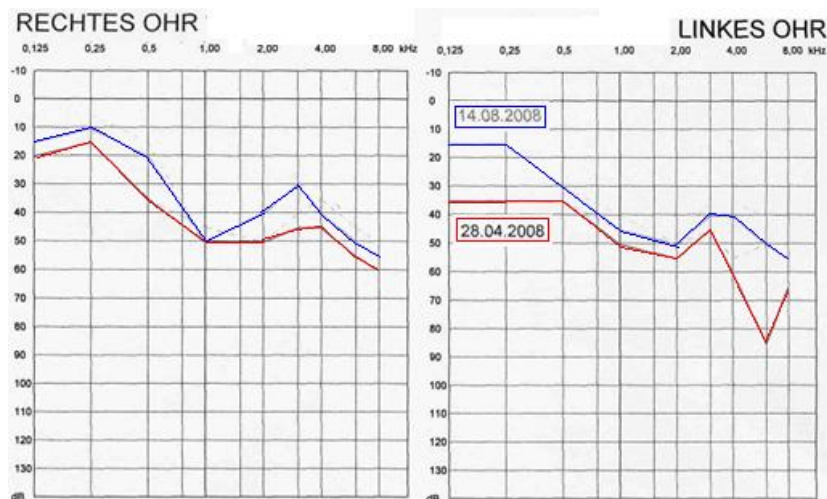


Abbildung 50 Fall 3 (Pat.Nr. 40) Schwellenanhebung insbesondere links ca.14 Wochen nach Behandlungsbeginn mit Metformin 2 x 500 mg und Vit.B6, B12 und Folsäure.

Verlauf:

gCh mg/dl	HDL mg/dl	LDL mg/dl	H/LQ	TG mg/dl
166	57,4	79,0	1,4	148

Anstieg der Hörschwelle um 5 – 30 dB, Tinnitus deutlich vermindert.

Fall 4: Pat. M.H. (Nr. 111), weiblich, 80 Jahre.

Hausarzt: Diagnose(n): Asthma bronchiale; Gesamt-Cholesterin ↑, Kopfschmerzen, essentieller Hypertonus;

Behandlung: Asthmasprays, Rat zur Ernährungsumstellung.

Überweisung an HNO wegen Schwindel unklarer Genese

HNO: BMI 33,5 kg/m²,

A.: Schwindel, Schweißausbrüche, Übelkeit, keine Hörminderung, kein Tinnitus

B.: Audiogramm: geringgradige pancochleäre Innenohrschwerhörigkeit, Video-Nystagmographie: kein Anhalt für vestibulären Schwindel

MRT 03.03.2008: mikroangiopathisch bedingte Leukencephalopathie.

D.: geringgradige pancochleäre Innenohrschwerhörigkeit; zentral bedingtem Schwindel; Hyperhomocystämie; Lipidstoffwechselstörung;

gCh mg/dl	HDL mg/dl	LDL mg/dl	H/LQ	TG mg/dl	Hsre. mg/dl	Krea mg/dl	nBZ mg/dl	HbA1 %	PAI U/ml	Adip ng/ml	Hocy umol/l
251	67	161	2,4	87	4,7	1,04	92	5,4	2,4	27,3	22,8

OGTT: periphere Insulinresistenz bei normaler Glukoseregulation,

Therapie: Metformin 500 mg 2 x tgl.; Vitamin B6, B12, Folsäure;

Simvastatin 20 mg.



Abbildung 51 Fall 4 (Pat.-Nr. 111) Schwellenanhebung ca.15 Wochen nach Behandlungsbeginn mit Metformin 2 x 500 mg, Simvastatin 20 mg und Vit.B6, B12 und Folsäure.

Verlauf:

gCh mg/dl	HDL mg/dl	LDL mg/dl	H/LQ	TG mg/dl
144	55	92,4	1,7	80,5

Schwindel abgeklungen, Anstieg der Hörschwelle beiderseits.

Fall 5: Pat. R.M.-S. (Nr. 213), weiblich, 43 Jahre.

Hausarzt: Diagnose(n): Gesamt-Cholesterin ↑;

Behandlung: Rat zur Ernährungsumstellung

HNO: BMI 29,9 kg/m²,

A.: Patientin kommt am 23.04.2009 ohne Überweisung wegen Tinnitus bei Zustand nach Hörsturz rechts vor ca. 10 Monaten. Die zeitnah erfolgte Infusionstherapie in einer HNO-Praxis brachte keine Besserung.

B.: Audiometrie: mittelgradiger Tieftonschaden zwischen 0,125-2 KHz rechts; Normgehör links mit leichter Hochtonsenke bei 6 KHz von 25 dB.

Labor:

gCh mg/dl	HDL mg/dl	LDL mg/dl	H/LQ	TG mg/dl	Hsre. mg/dl	Krea mg/dl	nBZ mg/dl	HbA1 %	PAI U/ml	Adip ng/ml	Hocy umol/l
265	57	182	3,2	128	3,79	0,74	96	5,1	3,3	2,5	9,6

D.: Tieftonschaden zwischen 0,125-2 KHz rechts (Z. n. Hörsturz rechts) mit Tinnitus aurium; Normgehör links. Lipidstoffwechselstörung; Insulinresistenz mit impaired glucose tolerance.

T.: Simvastatin 20 mg; Metformin 2 x 500 mg; ergänzende Empfehlung zu Orthomol Audio und CoEnzym Q 10 60 mg/die.

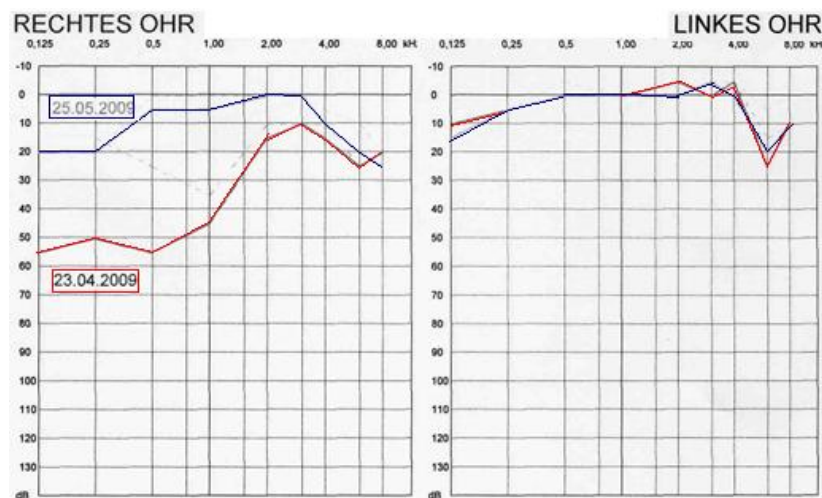


Abbildung 52 Fall 5 (Pat.-Nr. 213) Zustand nach Hörsturz rechts vor ca. 10 Monaten. Schwellenanhebung ca. 4 Wochen nach Behandlungsbeginn mit Metformin 2 x 500 mg, Simvastatin 20 mg.

Verlauf: Überraschend schnelle Remission des rechtsseitigen Tieftonschadens bereits 4 Wochen nach konsequenter Behandlung der Stoffwechselveränderungen. Normgehör beiderseits, kein Tinnitus.

Fall 6: Pat. L.L. (Nr. 22), weiblich, 61 Jahre.

Hausarzt: Diagnose(n): essentieller Hypertonus, Gelenkschmerzen,

Behandlung: Ramipril, Rat zur Ernährungsumstellung

HNO: BMI 28,2 kg/m²,

A.: Vor ca.12 Monaten angeblichen Hörsturz rechts erlitten mit sofortiger

HNO-ärztliche Behandlung mit „Tabletten“ ohne Besserung.

B.: Audiogramm: Tieftonschwerhörigkeit rechts zwischen 0,125-0,750

KHz von 60-30 dB, Tinnitus aurium rechts. Grenznahes Normgehör

links mit Hochtonsenke von 40 dB bei 6 KHz.

MRT: Zustand nach Apoplex.

Labor:

gCh mg/dl	HDL mg/dl	LDL mg/dl	H/LQ	TG mg/dl	Hsre. mg/dl	Krea mg/dl	nBZ mg/dl	HbA1 %	PAI U/ml	Adip ng/ml	Hocy umol/l
304	52	227	4,4	151	7,4	0,74	90	5,8	11,8	4,7	7,6

D.: Tieftonschwerhörigkeit rechts zwischen 0,125-0,750

KHz von 60-30 dB, Tinnitus aurium rechts. Lipidstoffwechselstörung;

erhöhter Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI)

OGTT: Insulinresistenz bei normaler Glukoseverwertung.

T.: Infusionstherapie mit Mannitol 20% und Diamox 500 mg erfolglos.

Simvastatin 20 mg; Metformin 2 x 500 mg; ASS 100.

Empfehlung zu Orthomol Audio und CoEnzym Q 10 60 mg/die

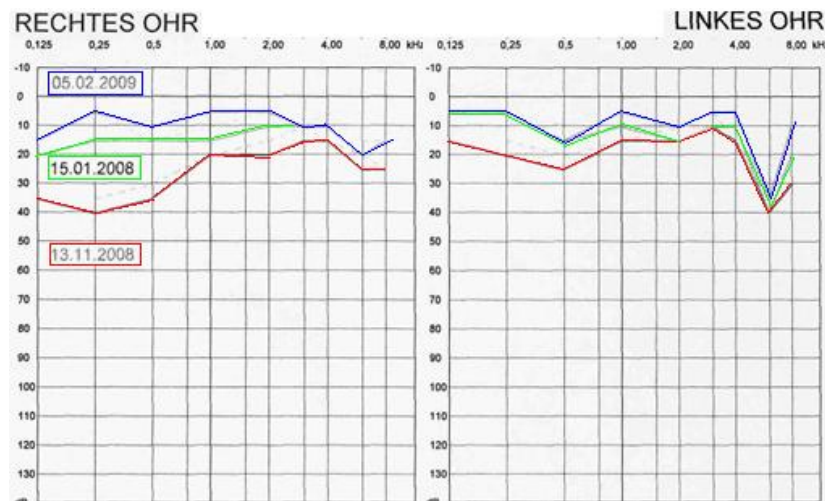


Abbildung 53 Fall 6 (Pat.-Nr. 22) Zustand nach Hörsturz rechts vor ca. 12 Monaten. Schwellenanhebung ca. 8 Wochen nach Behandlungsbeginn und Normgehör nach ca. 11 Wochen kontinuierlicher Therapie mit Metformin 2 x 500 mg, Simvastatin 20 mg, ASS 100. Verbesserung auch des Schwellengehört links.

Verlauf: Innerhalb von 12 Monaten Normalisierung des Gehörs rechts.

gCh mg/dl	HDL mg/dl	LDL mg/dl	H/LQ	TG mg/dl	Hsre. mg/dl	Krea mg/dl	nBZ mg/dl	HbA1 %	PAI U/ml
185	58	112	1,9	142	7,4	0,74	84	5,7	7,7

Fall 7 Pat. S.G. (Pat.Nr.103), weiblich, 74 Jahre

Hausarzt Diagnose(n): Hypercholesterinämie; Schilddrüsendysfunktion;

Behandlung: Antikoagulantien, L-Thyroxin 100,

HNO: BMI ? kg/m²,

A.: Dröhnen in beiden Ohren, rezidivierendes Umfallen

Die Überweisung erfolgt zur Vestibularisdiagnostik

B.: Audiometrie: geringgradige Innenohrschwerhörigkeit mit Hochtonsteilabfall beiderseits.

Video-Nystagmographie: kein Anhalt für vestibulären Schwindel.

Labor:

gCh mg/dl	HDL mg/dl	LDL mg/dl	H/LQ	TG mg/dl	Hsre. mg/dl	Lp(a) mg/dl	nBZ mg/dl	HbA1 %	PAI U/ml	Adip ng/ml	Hocy umol/l
245	52,8	147	2,8	188	6,7	40	85	5,7	4,3	3,2	22,8

D

D.: Lipidstoffwechselstörung; Hyperhomocysteinämie; erhöhter Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI); geringgradige Innenohrschwerhörigkeit mit Hochtonsteilabfall beiderseits und Tinnitus aurium.

OGTT: Insulinresistenz mit impaired glucose tolerance

T.: Metformin 2 x 500 mg; Simvastatin 20 mg, Medivitan i.m.;

Empfehlung zu CoEnzym Q 10 100 mg/die

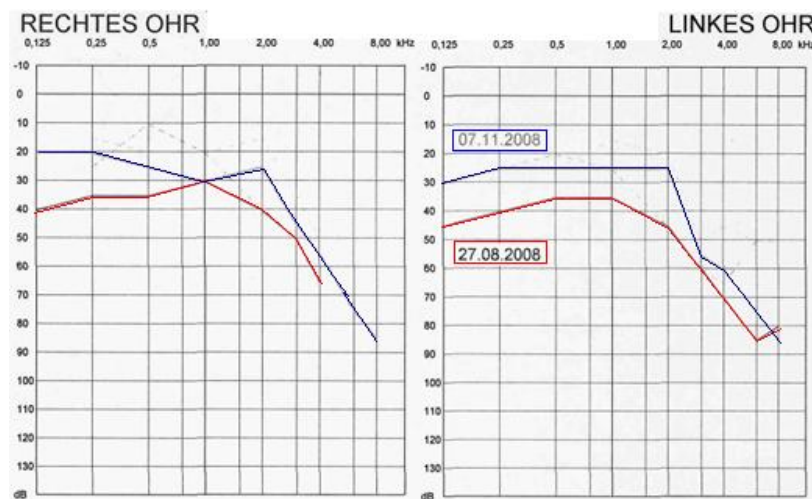


Abbildung 54 Fall 7 (Pat.-Nr. 103) Schwellenanhebung ca.13 Wochen nach Behandlungsbeginn mit Metformin 2 x 500 mg, Simvastatin 20 mg und Medivitan.

Verlauf: Gleichgewichtsstabilisierung,

gCh mg/dl	HDL mg/dl	LDL mg/dl	H/LQ	TG mg/dl	Hsre. mg/dl
175	50,0	102	2,0	139	6,7

Hörverbesserung beiderseits, Tinnitus gebessert.

Fall 8 Pat. K.R. (Pat.Nr. 56), männlich, 44 Jahre

Hausarzt Diagnose(n): essentieller Hypertonus

Behandlung: Antikhypertonikum,

HNO: BMI 41,97 kg/m²,

A.: Atemnot, Schlafstörungen, subjektiv keine Hörstörung, aber klagt über Tinnitus aurium.

B.: Audiometrie: Normgehör mit Hochtonsenken beiderseits.

Labor:

gCh mg/dl	HDL mg/dl	LDL mg/dl	H/LQ	TG mg/dl	Hsre. mg/dl	Lp(a) mg/dl	nBZ mg/dl	HbA1 %	PAI U/ml	Adip ng/ml	Hocy umol/l
227	45	137	3,1	225	7,5	40	106	5,8	4,3	4,4	14,9

D.: Lipidstoffwechselstörung, mäßig erhöhtes Homocystein.

OGTT: Insulinresistenz,

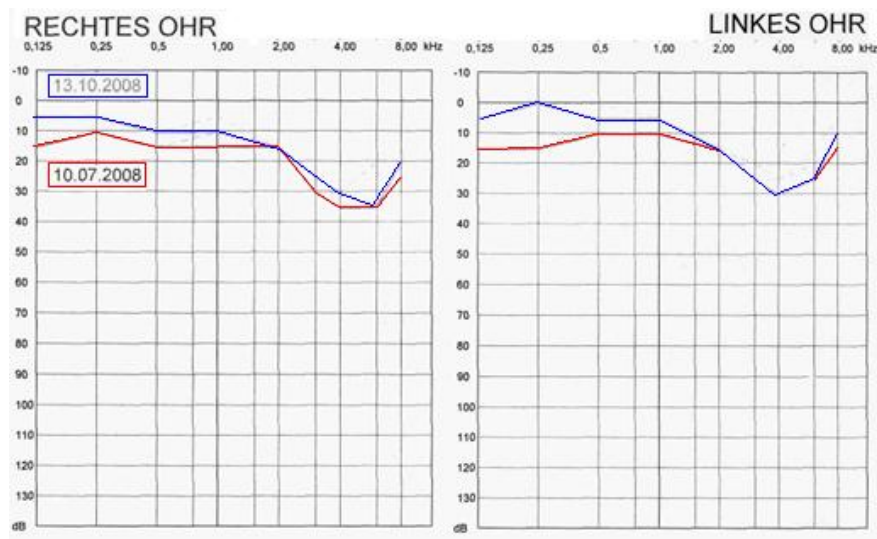


Abbildung 55 Fall 8 (Pat.-Nr. 56) Schwellenanhebung ca.2 Wochen nach Behandlungsbeginn mit Metformin 2 x 500 mg, Simvastatin 20 mg, Vit.B6, B12, Folsäure

T.: Metformin 2 x 500 mg, Simvastatin 20 mg, Vitamin B6, B12, Folsäure

Verlauf: Anhebung der Hörschwelle, Besserung des Gesamtbefindens, kein Tinnitus.

gCh mg/dl	HDL mg/dl	LDL mg/dl	H/LQ	TG mg/dl
142	46	85,6	1,86	138

Fall 9 Pat. H.B. (Pat.Nr. 1), weiblich, 71 Jahre
Hausarzt Diagnose(n): essentieller Hypertonus

Behandlung: Atenolol, Jodidtabletten

HNO: BMI 48,33 kg/m²,

A.: zunehmende Schwerhörigkeit, Schmerzen in den Gelenken, Kribbeln im Gesichtsbereich und in den Gehörgängen, seit Schwangerschaft vor Jahrzehnten erhebliche Gewichtszunahme.

B.: Audiometrie: gering- bis mittelgradige Innenohrschwerhörigkeit beiderseits

Labor:

gCh mg/dl	HDL mg/dl	LDL mg/dl	H/LQ	TG mg/dl	Hsre. mg/dl	Lp(a) mg/dl	nBZ mg/dl	HbA1 %	PAI U/ml	Adip ng/ml	Hocy umol/l
186	53,9	108	2,0	121	7,7	3,39	122	5,8	7,1	4,4	24,4

D.: Hyperhomocysteinämie, Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI);

Hyperglykämie; leichte erhöhte Harnsäurewerte, Schilddrüsenwerte alle im Normbereich (fT3, fT4, TSH, keine Thyreoidale Peroxidase (TPO/MAK)-AAk, Thyreoglobulin-AAk 16 IU/ml).

OGTT: Insulinresistenz, impaired fasting glucose

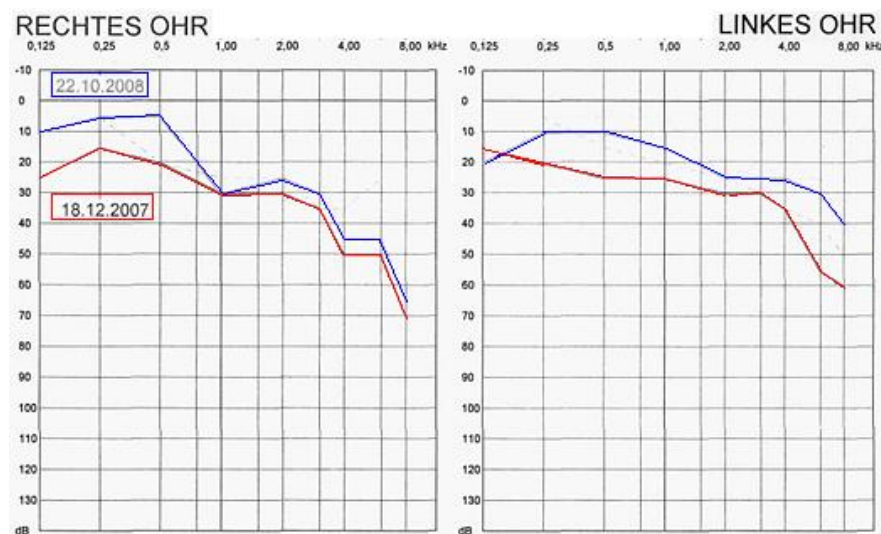


Abbildung 56 Fall 9 (Pat.-Nr. 1) Schwellenanhebung 10 Monaten nach Beginn der Behandlung mit Metformin 2 x 500 mg, Simvastatin 20 mg, Vit.B6, B12, Folsäure

Therapie: Metformin 2 x 500 mg, Medivitan i.m.; Kurzzeitig Alupurinol für 4 Wochen. Ernährungsberatung. Absetzen der Jodidtabletten.

Verlauf: Anhebung der Hörschwelle im Laufe von 10 Monaten.

Gewichtsreduktion von ca. 15 kg, Verschwinden der Gelenkbeschwerden und des Kribbeln im Gesicht. Überweisung zum Diabetologen.

11 Zusammenfassung

Bei der altersassoziierten Schwerhörigkeiten besteht innerhalb der praktizierenden HNO-Heilkunde mangels genauerer kausalgenetischer Vorstellungen und entsprechender therapeutischer Konzepte derzeit ein Zustand begleitend-kontrollierenden Verharrens bis der Zeitpunkt zur frühzeitigen Hörsystemversorgung eingetreten ist. Gleichzeitig wird weltweit an der Perfektionierung der Cochlea-Implantate (CI), wie auch an der Stammzelltherapie zum Ersatz zugrunde gegangener Haarsinneszellen und alternativ an der Gentherapie geforscht, mit deren Hilfe DNA-Anteile wie z.B. das „Math1“-Gen über entschärfte Adenoviren als Vektoren in das Innenohr eingeschleust werden, um akustische Haarzellen wachsen lassen¹³. Einigkeit besteht über die multifaktorielle Genese der Schwerhörigkeit im Alter, wie auch seit Jahrzehnten Hinweise über die Bedeutung verschiedener Stoffwechselerkrankungen bekannt sind.

Angeregt durch die Vorlesungen des Masterstudiengangs Präventionsmedizin 2007/2009 an der Dresden Internationalen University (DIU), mussten sich dem HNO-Arzt die Fragen stellen, die zum Auflegen dieser Studie in eigener Praxis führten. Dabei wurde im Teil 1 „Theorie“ zuerst ein Abriss der Anatomie und Physiologie zur Einführung in das Sinnesorgan „Ohr“ gegeben, um danach die weit komplexeren molekularbiologischer Forschungsergebnisse darzulegen, die weltweit mit großem Tempo anwachsen. Vor diesem Hintergrund wurden anschließend, nicht alle, aber wohl die wichtigsten und häufigsten pathologischen Einflussmöglichkeiten nachskizziert, wenngleich deren konkreten initialen und permanenten Auswirkungen auf die Expression von Proteinen der molekularen Strukturen des Innenohrs noch wenig bekannt sind. Es können deshalb vorerst nur die von anderen Organsystemen bekannten Folgen spekulativ auf das Innenohr adaptiert werden. Eine vergleichbare zusammenfassende Darstellung möglicher Risikofaktoren habe ich bei meinen Literaturrecherchen bisher nicht finden können und es hatte daher

13) Ann Arbor, University of Michigan The Journal of Neuroscience, 23 (11) 4395-4400, June 1, 2003.
<http://www.umich.edu/Abruf> 11.09.2009

einen besonderen Reiz, diese im Kontext zu beschreiben.

Der Teil 2 „Praxisfallstudie“ musste mit reichlichem Tabellenmaterial aus den Laborergebnissen angefüllt werden, was eine weitere Erklärung für den seitenstarken Umfang dieser Master Thesis darstellt. Die Ergebnisse der Untersuchungen waren in dieser Dichte an Stoffwechselstörungen bei altersassoziierten Schwerhörigkeiten oder Age related hearing impairment nicht erwartet worden. Sie lassen die Schlussfolgerung zu, dass die altersassoziierten Schwerhörigkeiten bei Männern in der Hauptsache zu etwa 97% von Störungen der Glukoseverwertung begleitet wird, verbunden mit einer Harnsäureentgleisung zu ca. 48% und einer Störungen des Lipidstoffwechsels zu ca. 76%. Bei Frauen steht eher eine Glukose- und Lipidstoffwechselstörung von nahezu 85 % (Abbildung 57) im Vordergrund, gefolgt von der zunehmenden Homocysteinämie zu ca. 62%, während Veränderungen im PAI und ein Harnsäureanstieg eher

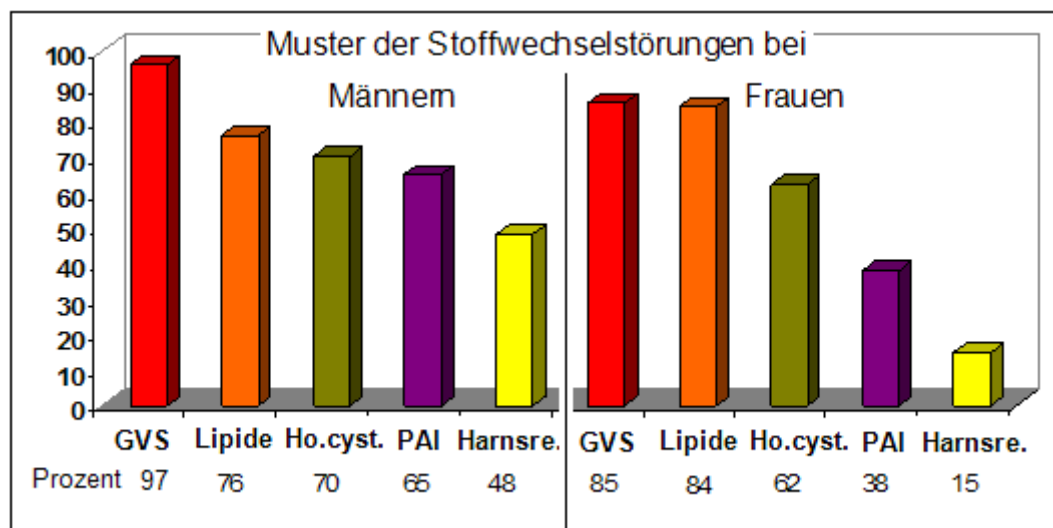


Abbildung 57 Muster der begleitenden Stoffwechselstörungen bei Männern und Frauen mit ARHI

untergeordnet erscheinen. Es konnte auch gezeigt werden dass die gleichen Stoffwechseleränderungen bei den Patienten mit ersten sensorischen Symptomen, wie Tinnitus und/oder beginnender vereinzelter Frequenzabsenkung aufzufinden waren, sofern nicht andere, hier als Ausschlusskriterien definierten Ursachen ermittelt wurden. Das auffällige gemeinsame Auftreten von Innenohrstörungen und Stoffwechseleränderungen fordert zur präventiven ärztlichen Behandlung geradezu heraus. Die wenigen vorgestellten Beispiele sind daher als erste sekundärpräventive Versuche einer Behandlung zu betrachten.

„Naturgemäß“ wurden überwiegend Patienten im „fortgeschrittenen“ Alter therapiert. Eine Einflussnahme im Sinne einer Schwellenanhebung ist bei diesen Patienten eigentlich kaum zu erwarten, da die aufgedeckten Stoffwechselstörungen mit unbekanntem Zeitfaktor wirken und die pathologischen Innenohrprozesse ggf. irreversibel geworden sein könnten. Umso mehr überraschte die Beobachtung, dass bei einigen unserer teilnehmenden Patienten eine zum Teil deutliche Verbesserung der Hörschwellen gesehen wurde. Eine vollkommene Restitutio konnte nicht erwartet werden. Andere konsequent behandelten Patienten zeigten dagegen innerhalb unseres Beobachtungszeitraums keine Veränderung ihrer beschädigten Hörfrequenzen. Hier sollten ein längerer Beobachtungszeitraum und eine größere Fallzahl weitere Aufklärung bringen.

Die Frage der Primärprävention altersassoziierte Innenohrschwerhörigkeiten muss zurückhaltend beantwortet werden. Nach Bruno Lunenfeld, Präsident der International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM), sollte in der primären Präventionsphase ab dem 20. Lebensjahr durch eine gesunde Lebensweise - Sport, richtige Ernährung usw. - die funktionale Kapazität des Körpers erhalten werden. Danach verliert die DNA jährlich ca.1% ihrer Reproduktionsfähigkeit. In der sich nach Lunenfeld anschließenden Phase der primären Prävention ab dem 40. Lebensjahr, muss dem Altern massiv entgegengesteuert werden. Auf die hier aufgeworfene Fragestellung bezogen, sollte das bedeuten, dass ab dem 40. Lebensjahr die Gesundheitschecks ganz besonders sorgfältig durchzuführen sind, um in dieser Lebensphase schon vorhandene oder eben beginnende Stoffwechseleränderungen zu erfassen, ebenso wie ein Check des Augenhintergrunds und ein Hörtest dazu gehören sollte.

Bereits seit den siebziger Jahren gehören Krankheits- und Krebsfrüherkennung zum Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Die Check-ups können von Frauen und Männern sogar ab dem Alter von 35 Jahren alle zwei Jahre in Anspruch genommen werden. Von dieser Möglichkeit machten im Jahre 2002 nur 17 Prozent aller Frauen und Männer gebrauch.¹⁴

14) [www.krankenkassen.de/sys/stichworte/goto-10120.html/Abruf 01.09.2009](http://www.krankenkassen.de/sys/stichworte/goto-10120.html/Abruf%2001.09.2009)

12 Danksagung

Es ist mir ein großes Bedürfnis, allen Beteiligten auf Seiten der GSAAM und der DIU meinen Dank und großen Respekt für die Idee, die Durchsetzung und Durchführung eines ersten Europäischen Masterstudiengangs für Präventionsmedizin auszudrücken, dessen Student ich sein durfte. Insbesondere gilt mein Dank den stets ansprechbaren Repräsentanten, dem Studiengangsleiter Professor Dr. med. Alfred Wolf und auf Seiten der DIU Frau Dr. Cornelia Möser, die immer ein offenes Ohr für die Belange der Studierenden hatten. Beinahe vier Jahrzehnte nach Abschluss meines Medizinstudiums empfand ich die hochklassigen Vorlesungen als erfrischend wohltuendes Update quer durch alle Gebiete der Medizin. Dabei waren nicht nur wir Studenten die Lernenden, sondern auch manch Dozent erhielt Impulse, sich mit Prävention des eigenen Fachgebiets intensiver auseinanderzusetzen. So waren die Vorlesungen häufig ein Geben und Nehmen.

Unter deinen unvergesslichen und lebendigen Vorlesungen, lieber Fred, war insbesondere die Tabelle von Mathers und Loncar zum Stand des Hearing loss in der Entwicklung der Global Burden of Disease der Blitzschlag für mich, der die Idee zum Thema meiner Master Thesis zündete – herzlichen Dank.

Professor Dr. Frank Sommers Darstellung der erektilen Dysfunktion als Prädiktor der Herz-Kreislauf-Erkrankungen, provozierte die Frage, ob vielleicht das beginnende einsame „Pfeifen“ im Ohr ein Prädiktor des Prädiktors sein könnte – vielen Dank dafür. Leider konnte ich dieser Frage in meiner Studie nicht weiter nachgehen. Gilt für das Eine „use it or lose it“, so mag für die Haarzellen der Cochlea „save it or shave it“ gelten.

Tief eintauchen konnte ich in die atemberaubende Genetik des Innenohrs, für deren Verständnis ich den didaktisch exzellenten Vorlesungen und Skripten Professor Dr. rer. nat. Christian Schneeberger aus Wien zu danken habe. Wir sollten möglichst bald einen prädiktiven „AudioSensor“ zur Verfügung haben!

Die Vorlesungen von Privatdozent Dr. med. Alexander Römmler, Mitbegründer und 1. Präsident der GSAAM, waren wie stets, ein

spannendes Vergnügen. Vielen Dank, lieber Axel, du legst immer etwas Neues drauf. An deinen Fragen zur Abschlussklausur haben wir uns allerdings fast die Zähne ausgebissen.

Beeindruckend waren die Vorlesungen der Dozenten Professor Dr. med. Biesalski (Ernährungsmedizin), Prof. Dr. med. Calabrese und Frau Dr. Iris-Katharina Penner (Neuropsychologie), Dr. Enzmann (Mitochondrale Medizin), Dr. Fauteck (Chronobiologie), Prof. Dr. med. Füsgen (Geriatric), Herrn Uwe Gröber (Mikronährstoffe), Frau Prof. Dr. med. Gromnica-Ihle (Rheumatologie), Prof. DDr. med. Huber (Genetik und Krankheitsentstehung), Prof. Dr. Kaluza (Streß und Folgekrankheiten), Frau Kannengießer und Herrn Kubitzek (Zahnmedizin), Priv. Doz. Dr. med. Möhlekamp (Kardiologie), Prof. Dr. med. Mück (Endokrinologie und Menopause), Dr. Kurt Müller (Umweltmedizin) und Prof. Dr. med. Zulley (Schlafmedizin). Sie alle beeinflussten mein Denken und Herangehen an das vorliegende Thema, Ihnen und allen hier nicht genannten Dozenten gebührt mein Dank. Nicht zu letzt gilt mein Dank unseren Studentenvvertreterinnen, Frau Dr. med. Claudia Hennig (Interaktion endokriner Systeme, Europäische Präventionstage in Bonn) und Frau Dr. med. Kira Kubenz (Prädiktive Gendiagnostik), die dank ihres Engagements und Talents selbst zu hinreißenden Dozentinnen unseres Studiengangs wurden. Was das Dozieren und den guten Witz betrifft, Dank auch an Dr. Klaus Schmidt (Kinesiologie). In Dubai war ich nicht dabei und konnte die dort gehaltenen Vorträge nicht erleben. Last not least gilt mein Dank meinem Mitstudenten, Herrn Prof. Dr. med. Moltz, von dessen großen endokrinologischen aber auch menschlichen Erfahrung ich während der vielen kurzweiligen gemeinsamen Autofahrten nach Dresden und zurück, manches profitieren konnte. Ein großes Dankeschön, dir lieber Lothar, auch für deine perfekte Organisation unserer letzten fakultativen DIU-Veranstaltung in Potsdam. Was wäre die ganze Organisation wert gewesen, ohne die zuverlässige Arbeit von Frau Simone Krautz. Auch ihr gebührt mein herzlicher Dank. Der gesamten Studiengruppe ausgewachsener Medizinerinnen und Mediziner mit ihren vielfältigen Persönlichkeiten gilt mein Dank für die durch sie empfangene Motivation und Freude auf jedes neue DIU-Wochenende. Ich werde sie vermissen.

13 LITERATUR

Anderson JL, King GJ, Thomson MJ et al.: A mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is not associated with increased risk for coronary artery disease or myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1206–1211. [MEDLINE](#)

Ando M and Takeuchi S (2000): mRNA encoding `C1C-K1, a kidney Cl(-)-channel` s expressed in marginal cells of the stria vascularis of rat cochlea: its possible contribution to Cl (-) currents. Neurosci Lett 284, 171-174

Arnold W, Vosteen KH (1977): Akute Ertaubung als Folge der Ruptur eines Basilarisaneurysma. HNO 25:127-130

Bainbridge KE et al.: Diabetes and Hearing Impairment in the United States: Audiometric Evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. Ann Intern Med 2008; 149: published online before print)

Bergter H (2002): Lipoprotein(a) und weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren bei akutem Hörsturz , Dissertation, Institut für Medizinische Biochemie und Molekularbiologie, Abteilung für Molekulare Zellbiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Boettger T, Hübner CA, Maier H, Rust MB, Beck F, Jentsch TJ (2002): Deafness and renal tubular acidosis in mice lacking the K-Cl co-transporter KCC4. Nature in press

Böhme G (1987): Hörstörungen bei peripheren arteriellen Gefäßerkrankungen. Laryngol Rhinol Otol 66:638-642

Böhme G (1996) in Berghaus A, Rettinger G, Böhme G: Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Duale Reihe, Hippokrates Verlag Stuttgart

Boenninghaus H.G., Lenarz T: HNO: Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Springer, Berlin 2007, S. 107

Cattaneo M, Martinelli I, Mannucci PM: Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. N Engl J Med 1996; 335: 974–974. [MEDLINE](#)

Cattaneo M: Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis. Thromb Haemost 1999; 81: 165–176. [MEDLINE](#)

Cattaneo M, Martinelli I, Mannucci PM: Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. N Engl J Med 1996; 335: 974–974. [MEDLINE](#)

CONEN D et al.: Eur Heart J 2007; 28: 2937-2943
Quelle: MedScape, Reuters Health; Jan 18 2008

Curran ME, Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Green ED, Keating M (1995): A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. Cell 80, 795-803

Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie: Leitlinien Hörsturz. Januar 2004. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 017/010

Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie: Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V.. München, 16.- 20.05.2007. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2007. Doc 07hnod045

Durga J, Verhoef P, et al.: Effects of folic acid supplementation on hearing in older adults. Ann Intern Med 2007; 146: 1–9.

Estivilli X, Govea N, Barcelá E. et al.: Familial progressive sensorineural deafness is mainly due to the mtDNA A1555G mutation and is enhanced by treatment of aminoglycosides (see comments). Am J Hum Genet 1998; 62: 27–35.

- Everett LA, Glaser B., Beck JC, Idol JR, Buchs A, Heyman M, Adawi F, Hazani E, Nassier E, Baxeavanis AD, Sheffield VC, Green ED (1997): Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter (PDS) *Nature Genet* 17, 411-422
- Ewans EF, Borerwe TA (1982): Ototoxic effects of salicylates on the responses of single cochlear nerve fibers and on cochlear potentials. *Br J Audiol* 16:101-108
- Friedman AN, Bostom AG, Selhub J, Levey AS, Rosenberg IH: The kidney and homocysteine metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2181–2189. [MEDLINE](#)
- Gohlke H et al. (Juni 2007): Risikoadjustierte Prävention von Herz- und Kreislauferkrankungen; Pocket-Leitlinien Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.;
- Gratton MA, Velazquez AE (2003): Age-related hearing loss: current resaerch. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 11
- Grifa A, Wagner CA, Dàmbrósio L, Melchionda S, Bernardi F, Lopez-Bigas N, Rabionet R, Arbones M, Monic MD, Estivill X, Zelante L, Lang F, Gasparini P (1999): Mutations in GJB6 cause nonsyndromic autosomal dominant deafness at DFNA3 locus. *Nat Genet* 23, 16-18
- Gründer S, Müller A, Ruppertsberg JP (2001): Developmental and cellular expression pattern of epithelial sodium channel α , β , and γ subunits in the inner ear of the rat. *Eur J Neurosci* 13, 641-648
- Harpel PC, Zhang X, Borth W: Homocysteine and hemostasis: pathogenic mechanisms predisposing to thrombosis. *J Nutr* 1996; 126 (Suppl. 4): 1285S– 1296S. [MEDLINE](#)
- Hesse G, Laubert A: Hörminderung im Alter – Ausprägung und Lokalisation, *Deutsches Ärzteblatt*, Jg.102, Heft 42, 21. Oktober 2005
- Hatano M, Uramoto N, Okabe Y, et al.: Vitamin E and vitamin C in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Acta Oto-Laryngologica* 2008;128:116-121
- Henderson D, McFadden SL, Liu CC, Hight N, Zheng XY: The role of antioxidants in protection from impulse noise. *Ann N Y Acad Sci.* 1999 Nov 28;884:368-80.
- Hertfelder H-J; Gnida C; Pötzsch B; Hanfland P: MTHFR-Polymorphismus C677T: Sinn und Unsinn der Diagnostik *Dtsch Arztebl* 2004; 101(46): A-3101 / B-2625 / C-2501
- Hawkins JE: Microcorculation in the Labyrinth *Arch. Oto-Rhino-Laryng.* 212, 241-251 (1976)
- Hergersberg M, Weigell-Weber M: Erbliche Schwerhörigkeit: neue Möglichkeiten der Diagnostik, *Schweiz Med Wochenschr* 2000;130:485–9
- Herrmann W, Knapp JP: Hyperhomocysteinemia: a new risk factor for degenerative diseases. *Clin Lab* 2002; 48: 471–481. [MEDLINE](#)
- Hrabé de Angelis M. et al (2009):
<http://www.helmholtz-muenchen.de/presse-und-medien/pressemitteilungen/pressemitteilungen-2009/pressemitteilung-2009-detail/article/11833/9/index.html> /Abfrage 05.06.2009
- Hypothesis C: Glucose as mediator of aging. *J Am Geriatr Soc*, 1985. 33: p. 626-634.
- Illberg v.C: Toxische Schäden des Hörorgans. In: Berendes, Link, Zöllner, Hrsg.: Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde in Praxis und Klinik, Band 6 Ohr II, Stuttgart: Thieme, 1980
- Jacobs HT, Hutchin TP, Kappi T et al.: Mitochondrial DNA mutations in patients with postlingual, nonsyndromic hearing impairment. *Eur J Hum Genet* 2005; 13: 26–33.
- Jacono AA, Hu B, Kopke RD, Henderson D, Van De Water TR, Steinman HM.: Changes in cochlear antioxidant enzyme activity after sound conditioning and noise exposure in the chinchilla. *Hear Res.* 1998 Mar;117(1-2):31-8.
- Jahnke K, Gorgas K (1974): The permeability of blood vessels in the guinea pig cochlea. I. Vessels of the Modiolus and spiral vessels. *Anat Embryol Berl* 146:21-31
- Kang SS, Zhou J, Wong PW, Kowalisyn J, Strokosch G: Intermediate homocysteinemia: a thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase. *Am J Hum Genet* 1988; 43: 414–421. [MEDLINE](#)

- Khajuria A, Houston DS: Induction of monocyte tissue factor expression by homocysteine: a possible mechanism for thrombosis. *Blood* 2000; 96: 966–972. [MEDLINE](#)
- Karet FE, Finberg KE, Nelson RD, Nayir A, Mocan H, Sanjad SA, Rodriguez-Soraino J, Santos F, Cremers CW, Pietro AD, Hoffbrand BI, Winiarski J, Bakkaloglu A, Ozen S, Dusunsal R, Goodyer P, Hulton SA, Wu DK, Skvorak AB, Morton CC, Cunningham MJ, Jha V, Lifton RP (1999): Mutations in the gene encoding B1 subunit of H⁺ ATPase cause renal tubular acidosis with sensorineural deafness. *Nature Genet.* 21, 84-90
- Kelly PJ, Rosand J, Kistler JP et al.: Homocysteine, MTHFR 677C-->T polymorphism, and risk of ischemic stroke: results of a meta-analysis. *Neurology* 2002; 59: 529–536. [MEDLINE](#)
- Kelsell DP, Dunlop J, Stevens HP, Lench NJ, Liang JN, Parry G, Mueller RF, Leigh IM (1997): Connexin 26 mutations in hereditary non-syndromic sensorineural deafness. *Nature* 387, 80-83
- Kikuchi T, Kimura RS, Paul DL, Adams JC (1995): Gap junctions in the rat cochlea: immunohistochemical and ultrastructural analysis. *Anat Embryol* 191, 101-118
- Kimura RS, Ota, Carol, Y: Ultrastructure of the cochlear blood vessels. *Acta oto-laryng.* 77, 231-250 (1974)
- Kiesewetter ICH (1988): Hemodilution in cerebral ischemia (letter). *DMW* 113: 404
- Klerk M, Verhoef P, Clarke R et al.: MTHFR 677C-T polymorphism and risk of coronary heart disease [MEDLINE](#): a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 2023–2031.
- Knipper M (2002): Rezeptoren und Ionenkanäle zwischen Perilymphe und Endolymphe 5.DGA Jahrestagung 2002 <http://www.uzh.ch/orl/dga2002/programm/Knipper.pdf>./16.05.2009
- Klemm E: Der Weg ins Labyrinth, Aktuelles zu Makro- und Mikrozirkulation, HAES-infu, Ausgabe 1/2000
- Kley E, Kley W (1952): Über die feinste Gefäßversorgung der Bogengänge. *Z Laryngol Rhinol Otol* 31: 528-536
- Klerk M, Verhoef P, Clarke R et al.: MTHFR 677C-T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 2023–2031. [MEDLINE](#)
- Koenig R et al.: Correlation of glucose regulation and hemoglobin A1c in diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1976. 295: p. 417-420.
- Konishi T, Harick PE, Walsh PJ (1978): Ion transport in guinea pig cochlea. I. Potassium and sodium transport. *Acta Otolaryngol* 86, 22-34
- Kozel PJ, Friedman RA, Erway LC, Yamoah, EN, Liu LH, Riddle T, Duffy JJ, Doeschman T, Miller ML, Cardell EL, Shull GE (1998) : Balance and hearing deficits in mice with a null mutation in the gene encoding plasma membrane Ca²⁺ ATPase isoform 2. *J Biol Chem* 273, 18693-18696
- KUBISCH, C. et al.: Genetik und molekulare Grundlagen der nichtsyndromalen Taubheit. In: Ganten D, Ruckpaul K, Hrsg.: *Handbuch der Molekularen Medizin*. Band 7, Berlin/Heidelberg: Springer Verlag 2000
- Kubisch C: Genetische Grundlagen nichtsyndromaler Hörstörungen; *Dtsch Arztebl* 2005; 102:A 2946–2952 [Heft 43]
- Lawrence M, Clapper MP: Analysis of the flow pattern in the vas spirale. *Acta Otolaryng.* (Stockh) 73; 94 (1972)
- Lehnhardt E (1984): Klinik der Innenohrschwerhörigkeit. *Arch Otorhinolaryngol* (Suppl I) 58-218
- Lehnhardt E, Koch T: Altersschwerhörigkeit. In Naumann, H.: *Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis*. Band 1 Ohr. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1994
- Lenarz T (1989): Ohrgeräusche. *Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie*. *Dtsch Ärzteblatt* 86B:1249-1253
- Lenarz T: Tinnitus: Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie *HNO Praxis Heute* 10, H. Ganz, W. Schätzle (Hrsg.) Springer 1990

- Letts VA, Valenzuela A, Dunbar C, Zheng QY, Johnson KR, Frankel WN (2000): A new spontaneous mouse mutation in the KCNE1 Gene Mamm Genome 11, 83 1-835
- Lewis M, et al. (2009): An ENU-induced mutation of miR-96 associated with progressive hearing loss in mice. Nat Genet. 2009 May;41(5):614-8. Epub 2009 Apr 12.
- Li XC, Everett LA, Lalwani AK, Desmukh D, Friedman TB, Green ED, Wilcox ER (1998): A mutation in PDS causes non-syndromic recessive deafness. Nature Genet. 18, 215-217
- Lunenfeld B aus Meryn S und Metka M, Kindel G: Der Mann 2000, Wien: Ueberreuter, 1999
- Maass B (1982): Innenohrdurchblutung. HNO 30: 355-364.
- Mathers CD, Loncar D: Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030; OLoS Medicine 3:2011-2030 (2006)
- Mattox D.E., Lyles CA (1989): Idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Am J Otol 10:242-247and
- Mazurek B, Stöver T, Haupt H, Gross J, Szczepek A: Die Rolle der kochleären Neurotransmitter in Bezug auf Tinnitus, HNO, Springer Berlin, Heidelberg, Vol.55, Nr.12/Dezember 2007
- Mazurek B, Haupt H, Gross J.: Pharmakotherapie des akuten Tinnitus. HNO 2006; 54:9-15.
- McCully KS: Chemical pathology of homocysteine. I. Atherogenesis. Ann Clin Lab Sci 1993; 23: 477–493. [MEDLINE](#)
- McCully KS: Chemical pathology of homocysteine. III cellular function and aging. Ann Clin Lab Sci 1994; 24: 132–152. [MEDLINE](#)
- Michel O, Klemm E: Hörsturz. HNO-Grundlinien, Wegweiser für die Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, HNO Informationen 3/1997
- Michel O, Stennert E: Zur Rolle der rheologisch-antiphlogistischen Infusion, HNO HEUTE 2, 2 (1997)
- Michel O: HNO-Mitt. (2000) 50: 18–23
- Møller AR (1984): Pathophysiology of tinnitus. Ann Otol Rhinol Laryngol 93:39-44
- Moller J, Nielsen GM, Tvedegaard KC, Andersen NT, Jorgensen PE: A meta-analysis of cerebrovascular disease and hyperhomocysteinaemia. Scand J Clin Lab Invest 2000; 60: 491–499. [MEDLINE](#)
- Moltz L (2005): Vorrangig ist der Nachweis bzw. Ausschluss einer Insulinresistenz. Gyne, 2005, 26: 146-149
- Morton NE (1991): Genetic epidemiology of hearing impairment. Ann NY Acad Sci; 630: 16–31
- Nakai K, Itoh C, Nakai K, Habano W, Gurwitz D: Correlation between C677T MTHFR gene polymorphism, plasma homocysteine levels and the incidence of CAD. Am J Cardiovasc Drugs 2001; 1: 353–361. [MEDLINE](#)
- Naumann HH (1965): On the vessels of the inner ear. Bibl Anat 7: 53-63
- Naumann HH (1968): Intravitale Beobachtungen an den Innenohr-Gefäßen. In: Jakobi H (Hrsg) Gegenwärtiger Stand der Kochleaforschung. Barth, Leipzig, S 54-65
- Nawroth PP et al.: [Non-enzymatic glycation and oxidative stress in chronic illnesses and diabetes mellitus]. Med Klin, 1999. 94(1): p. 29-38.
- Neyroud N, Tesson F, Denjoy I, Leibovici M, Donger C, Barhanin J, Faure S, Gary F, Coumel P, Petit C, Schwartz K, Guicheney P (1997): A novel mutation in the potassium channel gene KVLQT1 causes the Jervell and Lange-Nielsen cardioauditory syndrome. Nature Genet 15, 186-189
- Oberhettinger P: Genetische Aspekte der Taubheit
<http://www.uni-kl.de/FB-Biologie/AG-Friauf/seminar/link7/Folie%20A.png> /Abruf 18.05.2009

- Ocal IT, Sadeghi A, Press RD: Risk of venous thrombosis in carriers of a common mutation in the homocysteine regulatory enzyme methylenetetrahydrofolate reductase. *Mol Diagn* 1997; 2: 61–68. [MEDLINE](#)
- Occhiodoro T, Bernheim L, Liu JH, Bijlenga P, Sinnreich M, Bader CR, Fisher-Lougheed J (1998): Cloning of a human ether-a-go-go potassium channel expressed in myoblasts at the onset of fusion. *FEBS Lett* 434, 177-182
- Patescheke JH (2004): Hörsturz und prothrombotische genetische Risikofaktoren, Dissertation, Medizinische Fakultät der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen
- Plester D: Audiometrische Untersuchungen bei einem Naturvolk. *Arch Ohr-Nas-Kehlk-Heilk* 180: 765–771 (1962)
- Prengler M, Sturt N, Krywawych S, Surtees R, Liesner R, Kirkham F: Homozygous thermolabile variant of the methylenetetrahydrofolate reductase gene: a potential risk factor for hyperhomocysteinaemia, CVD, and stroke in childhood. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 220–225. [MEDLINE](#)
- Pezant TR, Agapian JV, Bohlman MC et al.: Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness. *Nat Genet* 1993; 4: 289–94.
- Rees MW, Rodgers GM: Homocysteinemia: association of a metabolic disorder with vascular disease and thrombosis. *Thromb Res* 1993, 71: 337–359. [MEDLINE](#)
- Ritter K: Die Gefäße des Innenohrs, *Arch. Oto-Rhino-Laryng.* 219, 309-310 (Kongressbericht) 1978, Springer
- Read AP, Newton VE: Waardenburg syndrome. *J Med Genet* 1997; 34: 656–65.
- Rosen S, Bergmann M, Plester D et al.: Presbycusis study of a relatively noise-free population in the Sudan. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 71: 727–743(1962)
- Richtberg W: Hörbehinderung als psychosoziales Leiden. Bundesminister für Arbeit und Sozialordnung: Gesundheitsforschung, Band 32. Bonn 1980
- Salvi RJ, Ahroon WA (1983): Tinnitus and neural activity. *J Speech Hear Res* 26:629-632
- Schaaf H: Unterstützende und begleitende Behandlungen. In: Hesse G, Hrsg. Retraining und Tinnitus therapie. Stuttgart, New York, Thieme, 1999; 82–3.
- Scheibe F, Haupt H, Hache U (1976): Vergleichende Untersuchungen der Laktatkonzentration von Perilymphe, Blut und Liquor cerebrospinalis normaler und schallbelasteter Meerschweinchen. *Arch Otorhinolaryngol* 214:19-25
- Schulze - Bahr E, Wang Q, Wedekind H, Haverkamp W, Chen Q, Sun Y, Rubie C, Hordt M, Towbin JA, Borggreffe M, Assmann G, Qu X, Somberg JC, Breithardt G, Oberti C, Funke H (1997): KCNE1 mutations cause jervell and Lange-Niesen syndrome. *Nat Genet* 17, 267-268
- Silbernagl S: Taschenatlas der Physiologie 4.Auflage 1991
- Spicer SS, Schulte BA (1998): Evidence for a medial K⁺ recycling pathway from inner hair cells. *Hear. Res.* 118, 1-12
- So E, Kikuchi T, Ishimaru K, Miyabe Y, Kobayashi T (2001): Immunolocalization of voltage-gated potassium channel Kv3. 1b subunit in the cochlea. *NeuroReport* 12, 2761-2765
- Spoendlin H (1969): Das ischämische Syndrom des Innenohres. *Pract Otorhinolaryngol Basel* 31: 257-268
- Spoendlin H (1972): Anatomie nerve supply to the ear. In: Darin de Lorenzo AJ (ed) *Vascular Disorders and Hearing Defects*. University Park Press, Baltimore
- Spoendlin H (1985): Anatomy of cochlea innervation. *AM J Otolaryngol* 6:453
- Stamler JS, Slivka A: Biological chemistry of thiols in the vasculature and in vascular-related disease. *Nutr Rev* 1996; 54: 1–30. [MEDLINE](#)
- Steel and Kros (2001): A genetic approach to understanding auditory function. *Nature Genetics*, Vol. 27, 143- 149

- Stenberg AE et al. (1999): Mapping of estrogen receptors alpha and beta in the inner ear of mouse and rat. *Hear Res* 136: 29-34)
- Strahl BD; Allis CD (2000): The 'histone code' hypothesis in: The language of covalent histone modifications, *Nature* 403, S. 41-45
- Thalmann R, Markus DC, Thalmann I (1981): Energetic aspects of cochlear ion transport. In: Vosteen KH, Schuknecht H, Pfaltz CR, Wersäll J, Kimura RS, Morgenstern C, Juhn SK (eds) *Meniere's Disease*. Thieme, Stuttgart New York, pp 31-39
- Tsai MY, Arnett DK, Eckfeldt JH, Williams RR, Ellison RC: Plasma homocysteine and its association with carotid intimal-medial wall thickness and prevalent coronary heart disease: NHLBI Family Heart Study. *Atherosclerosis* 2000; 151: 519–524. [MEDLINE](#)
- Tsai AW, Cushman M, Tsai MY et al.: Serum homocysteine, thermolabile variant of methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR), and venous thromboembolism: Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). *Am J Hematol* 2003; 72: 192–200. [MEDLINE](#)
- Ty T, Chiu JH, Chang TJ, Yang AH, Lien CF (1999): Expression of Isk Protein mRNA in cultured rat strial marginal cells. *Acta Otolaryngol.* 119, 544- 549
- Tyson J, Tranebjaerg L, Bellman S, Wren C, Taylor JF, Bathen J, Aslaksen B, Sorland SJ, Lund O, Malcolm S, Pembrey M, Bhattacharya S, Bitner Glindzics M (1997): Isk and KvLQT1: Mutation in either of the two subunits of the slow component of the delayed rectifier potassium channel can cause Jervell and Lange-Nielsen syndrome. *Hum Mol Genet* 6, 2179-2185
- Ulrich P, Cerami A: Protein glycation, diabetes, and aging. *Recent Prog Horm Res*, 2001. 56: p. 1-21.
- Vetter DE, Mann JR, Wangemaann P, Liu J, McLaughlin KJ, Lesage F, Marcus DC, Lazdunski M, Heinemann SF, Barhanin J (1996): Inner ear defects induced by null mutation of the Isk gene. *Neuron* 17, 1251-1264
- Vosteen KH (1964): Elektronenmikroskopische Untersuchung über die Verteilung von Glykogen im Ductus cochlearis beim Meerschweinchen. *Pract Otorhinolaryngol Basel* 26: 400-408
- Wada J, Kambayashi J, Marcus DC, Thalmann R (1979): Vascular perfusion of the cochlea: effect of potassium-free and rubidium – substituted media. *Arch Otorhinolaryngol* 225, 79-81
- Wald DS, Bishop L, Wald NJ et al.: Randomised trial of folic acid supplementation and serum homocysteine levels. *Arch Intern Med* 2001; 161: 695–700. [MEDLINE](#)
- Welzl-Müller K: Neugeborenen-Hörscreening: Siebtest nach Hörstörungen bei Neugeborenen, Bericht über die "European Consensus Development Conference on Neonatal Hearing Screening", Mailand, 15.-16. Mai 1998. *HNO* 1998: 704-707
- Xia JH, Liu CY, Tang BS, Pan Q, Huang L, Dai HP, Zhang BR, Xie W, Hu DX, Zheng D, Shi XL, Wang DA, Xia K, Yu KP, Liao XD, Feng Y, Yang YF, Xiao JY, Xie DH, Huang JZ (1998): Mutations in the gene encoding gap junction protein β -3 associated with autosomal dominant hearing impairment. *Nat Genet* 21, 363-369
- Yamoah EN, Lumpkin EA, Dumont RA, Smith PJ, Hudspeth AJ, Gillespie PG (1998): Plasmamembrane Ca^{2+} ATPase extrudes Ca^{2+} from hair cell stereocilia. *J Neurosci* 18, 610-624
- Yamasoba T, Nuttall AL, Harris C, Raphael Y, Miller JM: Role of glutathione in protection against noise-induced hearing loss. *Brain Res.* 1998 Feb 16;784(1-2):82-90.
- Zenner HP: Motile responses in outer hair cells. *Hear. Res.* 22 (1986a) 83-90
- Zenner HP (1986b): Aktive Bewegung von Haarzellen. Ein neuer Mechanismus beim Hörvorgang. *HNO* 34:133-138
- Zenner HP, Zimmermann U: Pathophysiologie der chronischen Innenohr-schwerhörigkeit, *HNO Praxis heute* 21, E. Biesinger, H. Iro (Hrsg.) Springer 2002,